

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
em. Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

**Der Ammoniak und seine Bedeutung in der
Klinik, unter besonderer Berücksichtigung
der Vergiftungen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Gerhard Markthaler
aus Nürnberg

1973 # 404

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
am 1. Oktober 1901. Prof. Dr. Dr. E. Wernig

Der Ammoniak und seine Bedeutung in der
Klinik, unter besonderer Berücksichtigung
der Vergiftungen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Verlag von
J. Neumann, Neudamm
am 1. Oktober 1901. Prof. Dr. Dr. E. Wernig
am 1. Oktober 1901. Prof. Dr. Dr. E. Wernig
am 1. Oktober 1901. Prof. Dr. Dr. E. Wernig

herausgegeben von
Johann Neumann
am 1. Oktober 1901. Prof. Dr. Dr. E. Wernig

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
em. Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Der Ammoniak und seine Bedeutung in der Klinik, unter besonderer Berücksichtigung der Vergiftungen



Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

vorgelegt von

Gerhard Markthaler

aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 21. August 1973

I. Teil

Die folgenden Aussagen beziehen sich auf die Aussagen:

1. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen in der Aussagen
2. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen in der Aussagen
3. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
4. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
5. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
6. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
7. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
8. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
9. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
10. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen

Meinen Eltern

II. Teil

Die folgenden Aussagen beziehen sich auf die Aussagen:

1. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
2. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
3. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
4. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
5. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
6. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
7. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
8. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
9. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
10. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
11. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
12. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
13. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
14. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen
15. Die Aussagen der Aussagen der Aussagen der Aussagen

INHALTSANGABE

I. Kapitel

Für die Klinik bedeutsame biochemische Aspekte des Ammoniaks

1. Bemerkungen zur Herkunft des Ammoniaks in Blut und Urin	1
2. Biochemie der Harnstoffbildung in der Leber	1
3. Bemerkungen zur Determination der Harnstoffzyklusenzyme	3
4. Der Einfluß von Hunger und proteinfreier Diät auf die Harnstoffzyklusenzyme	3
5. Die Abhängigkeit der Harnstoffzyklusenzyme von der Harnstoffsynthese	6
6. Der Rückgang der Arginaseaktivität bei Adrenalektomie	6
7. Argininsynthetaseaktivität als Indikator für Stickstoffkatabolismus	9
8. Harnstoffsyntheseakzelerator bei Ratten	9
9. Harnstoffhydrolyse durch Darmbakterien	10

II. Kapitel

Toxikologie des Ammoniaks

1. Unterschiedliche Giftigkeit von Ammoniumsalzen	12
2. Toxizität von Ammoniumzitrat	13
3. Erhöhung der Ammoniumtoxizität mit steigendem pH-Wert seines Salzes	13
4. Abhängigkeit der Toxizität von der Infusionsrate	13
5. Fermentmessungen zur Leber-Harnstoff-Synthese-Kapazität	17
6. Einfluß der Ammoniumintoxikation auf die Pyridonukleotide	17
7. Dreiphasigkeit der akuten Ammoniakvergiftung	23
8. Ausgelastete Ammoniakentgiftungskapazität bei relativ niedrigem Ammoniakspiegel	29
9. Die Glutaminsynthese in Phase zwei der akuten Ammoniakvergiftung	31
10. Ammoniakintoxikation und ihr Einfluß auf Trikarbonsäure-, Fettsäure- und Pentose-Phosphat-Zyklus	31

III. Kapitel

Bekämpfung der Giftwirkung des Ammoniaks

1. Beweis der Bedeutung der Harnstoffbildung für die Ammoniakentgiftung 36
2. Ankurbelung der Harnstoffsynthese durch verschiedene Substanzen 36
3. Bemerkungen zum Schutzeffekt von Ascorbinsäure 39
4. Harnstoffmessungen an Leberschnitten ammoniakintoxizierter Ratten bei Zugabe von Arginin, Citrullin und Ornithin 39
5. Hormoneinfluß auf die Harnstoffproduktion bei Leberschnitten 42
6. Zeitliche Abhängigkeit der Argininschutzwirkung bei akuter Ammoniakvergiftung 46
7. Schutzwirkung unterschiedlicher Substanzen gegen Ammoniakintoxikation 46
8. Die Bedeutung der Kombination von Schutzstoffen 50
9. Beweis der Argininschutzwirkung durch Harnstoffproduktion 51
10. Gewebeverteilung von Ammoniak, Arginin, Citrullin und Harnstoff bei normalen und bei ammoniakintoxizierten Ratten 55
11. Bemerkung zur Hyperammonämie bei Äthernarkose 61
12. Indirekte Harnstoffwechselsteigerung durch N-Acetyl- und N-Carbamyl-Derivate der Glutamin- und Asparaginsäure 61
13. Erhöhte Toleranz für Kobaltbestrahlung mit Eiweißzerfalls-Ammoniakintoxikation durch Urease-Antikörper 62

IV. Kapitel

Ammoniak bei Leberkrankheiten

1. Pathophysiologische Vorbemerkungen über die Leber als Zentralorgan der Ammoniakentgiftung 63
2. Disponierende Faktoren für das Leberkoma 63
3. Blutammoniak und Durchgangssyndrom (reversible Enzephalopathie) bei Zirrhose 64
4. Abhängigkeit der Ammoniaktoxizität von der allgemeinen Stoffwechselsituation am Beispiel des Durchgangssyndroms bei Zirrhose 65

5. Beeinflussung des hepatischen Präkomas durch den Hämoglobingehalt	70
6. Ammoniaktoleranztests bei dreimal verschiedenem Bluthämoglobingehalt eines zirrhotischen Patienten	71
7. Beurteilung der allgemeinen Stoffwechselsituation durch den Ammoniumtoleranztest	71
8. Zirrhoseeinteilung nach verschiedenen Stadien endogener Ammoniakvergiftung	76
9. Ammoniakbelastungsprobe und Lebervenenammoniak bei Zirrhose und Hepatitis	76
10. Korrelation von Blutammoniakwert und portaler Hypertension	79
11. Bemerkungen zum oralen Fruktosebelastungstest	81
12. Blutammoniakwerte bei Kanzerpatienten mit und ohne Leberbeteiligung	81
13. Harnstoffbildungskapazität errechnet aus Enzymaktivität menschlicher Leber	83
14. Ammoniakentgiftung der Leber bei experimentellem porto-cavalen Shunt	83
15. Erniedrigung der Leber-Arginase-Aktivität im Koma hepaticum	85
16. Behandlung von Leberkoma mit Glutamat und alpha-keto-Glutarat	85
17. Senkung des Blutammoniakspiegels durch Ascorbinsäure	85
18. Behandlung des Präkoma hepaticum in einem Fall mit Arginin und Glutaminsäure	87
19. Behandlung von 15 Patienten mit erhöhten Blutammoniakwerten und Durchgangssyndrom bei Hepatopathie mit L-Arginin-Hydrochlorid	87
20. Bemerkungen zur Problematik der Leberchirurgie	90

V. Kapitel

Die toxische Wirkung des Ammoniaks am Gehirn

1. Vorbemerkungen zur psychiatrischen Symptomatik des Durchgangssyndroms (reversible Enzephalopathie) im hepatischen Präkoma	97
2. Der Flattertremor (flapping tremor) der Hand im hepatischen Koma	99
3. Neurologisch-psychiatrische Symptomatik des Koma hepaticum	101

4. Reproduzierbarkeit psychiatrischer Symptome durch Ammoniakinfusion beim Menschen	101
5. EEG als Gradmesser für Therapieerfolge bei Patienten mit bekannter Zirrhose	107
6. Objektive Aufschlüsselung der Schwere metabolischer Ammoniakintoxikation im hepatischen Koma durch das EEG	108
7. Unterschiedliche Wirkung der Ammoniakintoxikation auf den Gehirngehalt von ATP und Phosphokreatinin in Cortex und Caudex	118
8. Glukosespiegel im Gehirn beim Koma hepaticum	123
9. Einfluß der Ammoniakintoxikation auf den Laktat- und Pyruvat-Gehalt des Gehirns	123
10. Auswirkung von Hypoxie auf den ATP- und Phosphokreatininspiegel des Gehirns	124
11. Spezifische Giftwirkung des Ammoniaks durch Erniedrigung des ATP- und Phosphokreatininspiegels des Gehirns und ihre mögliche Auswirkung auf die Nerven- erregung	124
12. Bemerkungen zur Erniedrigung des Gehirngehaltes an gamma-Amino-Buttersäure bei Ammoniakvergiftung	127
13. Bemerkungen zur Erniedrigung des Gehirngehaltes an alpha-keto-Glutarat im Ammoniakintoxikationskoma	129
14. Metabolische Ammoniakvergiftung wahrscheinliche Ursache verschiedener Komaformen	133
15. Herabsetzung der Mortalität im Koma hepaticum durch alpha-keto-Glutarat und Ornithin	136
16. Behandlung eines Leberkomas mit Arginin und Glutaminsäure	136
17. Orale Harnstoffgabe und die klinischen Ammoniakintoxikationsfolgen bei Patienten mit Eck'scher Fistel	136
18. Gehirnhistopathologie mit vornehmlich Astrozytenvermehrung bei Eck'scher Fistel	139
19. Astrozytenvermehrung bei experimentell gesetzter Eck'scher Fistel	142
20. Therapeutische Anwendung der Ammoniakintoxikation zur Behandlung von Patienten mit endogener Depression	143

21. Aufstellung der Ammoniumsalze nach ihrer Konvulsionen erzeugenden Wirkung	145
22. Der Einfluß des ph-Wertes auf die Giftwirkung des Ammoniak	148
23. Theoretische Erläuterung zum Überwinden der Zellbarriere durch Ammoniak	151

VI. Kapitel

Die Bedeutung der Niere bei der Entgiftung des Ammoniaks

1. Der Baseneinsparmechanismus der Nierentubuluszelle	153
2. Die renale Ammoniakproduktion im Überblick	156
3. Mögliche Kontrolle der Ammoniakproduktion durch Trikarbonsäurezyklus und Glutaminmetabolismus sowie die Funktion der Glutamatdehydrogenase	158
4. Die Beteiligung von Aminosäuren am renalen Ammoniakstoffwechsel	158
5. Vergleich der renalen Kreatinin- und Ammoniumausscheidung	162
6. Die Ammoniumexkretion nach Adrenalektomie	169
7. Beeinflussung der Ammoniumtoxizität durch Hemmstoffe der Carboanhydrase	169
8. Erhöhung des Blutammoniakspiegels nach Clopamid	175
9. Stickstoffbalance bei Urämie durch gesteigerten Ammoniak-Stickstoff-Einbau	175
10. Die metabolische Ammoniakvergiftung als Hauptursache des Koma uræmicum	181
11. Fesselung der für den Gehirnstoffwechsel wichtigen Glutaminsäure zur Entgiftung der metabolischen Ammoniakintoxikation bei Urämie	184
12. Die geringe Ammoniakentgiftungsfunktion der Niere bei Hepatopathien mit Lebershunt	189

VII. Kapitel

Die Rolle des Ammoniaks bei cardiopulmonalen Erkrankungen

1. Vorbemerkung zur metabolischen Ammoniakintoxikation bei cardiopulmonalen Erkrankungen	190
--	-----

2. Ergebnisse des Ammoniaktoleranztests bei Patienten mit Cor pulmonale und Rechtsherzinsuffizienz anderer Genese	190
3. Erfolgreiche Behandlung von 50 Patienten mit Ammoniakämie und Azotämie durch Arginin, Ornithin und Citrullin	195
4. Erhöhter Blutammoniak bei Rechtsherzinsuffizienz bewirkt Durchgangssyndrom	198
5. Statistischer Beweis für erhöhten Blutammoniakspiegel auch bei Pneumonie, Bronchiektasie und Bronchitis	198
6. Klinische Verlaufsschemata von Durchgangssyndromen durch metabolische Ammoniakintoxikation bei Cor pulmonale	204
7. Blutammoniakunterschiede bei Lungenemphysepatienten mit normaler und leicht pathologischer Bromsulfaleinretention	207
8. Ansteigen des Blutammoniak in Abhängigkeit von Emphysemateminsuffizienz	210
9. Durchgangssyndrom durch metabolische Ammoniakvergiftung bei Patienten mit chronischer Bronchitis	213
10. Korrelation von Blutammoniak und unterschiedlicher Atemobstruktion bei chronischer Bronchitis mit und ohne Superinfektion	217
11. Bemerkungen zur Ammoniakabatemung	221
12. Versuche zur chronischen Ammoniakinalation	221
13. Verhinderung von ammoniuminduziertem Lungenödem im Experiment durch Gabe von beta-Rezeptor-Blockern	223

VIII. Kapitel

Untersuchungen zur Pathophysiologie des Ammoniaks

1. Einfluß von Ammoniumionen auf den Noradrenalinmetabolismus	227
2. Bemerkungen zur Katecholaminaufnahme bei Reserpingabe	229
3. Wirkung von Ammoniumionen auf isolierte Teile von Atrium, Aorta und Ileum sowie den Blutdruck beim Kaninchen	230
4. Beweis der Noradrenalinfreisetzung aus Speichergranula durch Ammoniumionen	231
5. Mögliche Dauerwirkung von Ammoniumionen bei Wiederauffüllung der Speichergranula	236

6. Liquor als intrazellulärer Modellfall zur Erklärung der durch Ammoniumchloridgebe bewirkten Azidose	244
7. Blutammoniakserhöhung beim Blutungsschock	248
8. Ammoniumkonzentration in Lymphbahnen	252
9. Lymph- und Blutspiegel bei Ammoniakintoxikation	254
10. Beitrag zur Schutzwirkung des Ammoniaks gegen Magensalzsäure	256
11. Theorie der saueren Darmammoniakdialyse	258
12. Ammoniakdialyse im Colon von Hunden	261
13. Ammoniakentgiftung durch Colondialyse beim Menschen	264
14. Möglichkeiten der ammoniakdialysierenden ph-Erniedrigung im Colon	264
15. Bemerkungen zur Nahrungszufuhr präformierten Ammoniaks	267

IX. Kapitel

Zur Problematik der Methodik der Ammoniakbestimmung

1. Bedeutung der Ammoniakbestimmung in Klinik und Praxis	269
2. Prinzip der Ammoniakbestimmungen	270
3. Veränderung des Blutammoniaks in Proben bei Raumtemperatur und Eisbad	271
4. Veränderung der Ammoniakproben beim Frieren	276
5. Enzymbedingte Steigerung des Ammoniakspiegels in menschlichen Blutproben	276
6. Blutammoniak in Abhängigkeit der Fibrinkonzentration	280
7. Ammoniakgehalt im Plasma und in Erythrozyten	280
8. Verhältnis des Ammoniakgehaltes in Erythrozyten und Plasma	285
9. Gewebsammoniakbestimmung mit Hilfe der Glutaminsäuredehydrogenasereaktion	289
10. Ammoniakwiedergewinnungsrate in Abhängigkeit von der Diffusionszeit	289
11. Präzipitation der Proteine im Blut durch Trichloressigsäure	292
12. Haltbarkeit der Blutproben nach Präzipitation mit Quecksilberchlorid-Bleiazetat	295

13. Ein für eine kleinere Anzahl von Blutplasmabestimmungen geeignetes Ionenaustauschverfahren	298
14. Ammoniumionenaustauschverfahren mit sehr hoher Ammoniakwiedergewinnungsrate	302
15. Bestimmung des Blutammoniakgehaltes mit Hilfe der Glutaminsäuredehydrogenase	302
16. Vergleich dreier prinzipiell verschiedener Methoden der Blutammoniakbestimmung	305

X. Kapitel

Die Vergiftungen mit Ammoniak

1. Vorbemerkung zur Klinik der exogenen Ammoniakvergiftung	309
2. Exogene Ammoniakintoxikation und Leberfunktion	309
3. Ammoniakvergiftung im Haushalt durch Mischen von Ammoniak und Putzmitteln mit Natriumhypochlorit	312
4. Augenverätzung durch Salmiakgeistspritzer	313
5. Tod einer 25-jährigen unter 6 Ammoniakvergifteten	314
6. Psychiatrische Symptomatik bei exogenen Ammoniakvergiftungen	315
7. Einteilung nach dem klinischen Schweregrad in drei Gruppen bei 47 Ammoniakvergifteten	316
a) Behandlung dieser 47 Vergifteten	318
b) Klinischer Verlauf der Patienten mit milden Ammoniakvergiftungserscheinungen	318
c) Klinischer Verlauf der Gruppe mit moderaten Vergiftungserscheinungen einschließlich Autopsie	319
d) Klinischer Verlauf einschließlich Autopsie der Gruppe mit schweren Vergiftungen	320
e) Mortalität von 47 Ammoniakvergifteten 1941	321
8. Ammoniakintoxikation bei 6 Arbeitern	322
a) Übersicht über die unmittelbaren Folgen	322
b) Ausführliche Fallschilderung des klinischen Verlaufes zweier zunächst überlebender Patienten	323

o) Die Sektionsbefunde der zwei unmittelbar am Unglücksplatz und der zwei im Krankenhaus verstorbenen Arbeiter	326
9. Der klinische Verlauf von 4 Fällen von chemischer Gesichtsverbrennung mit Ammoniak	327
10. Der klinische Verlauf von 4 Fällen mit Corrosio ösophagi nach oraler Salmiakgeisteinnahme	330
11. Ein Todesfall durch foudroyantes Glottis- und Lungenödem bei 5 akut Ammoniakvergifteten	333
12. Abenteuerliche Umstände und Klinik einer Ammoniakvergiftung	334
13. Bronchopneumopathie und Depression nach Ammoniakgasvergiftung	335
14. Tod durch intralumbale Ammoniakinjektion	337
15. Ätiologisch unklare akute hämorrhagische Leberzellnekrose nach Tod durch akute Ammoniakvergiftung	338
16. Fall von oraler Salmiakgeisteinnahme	339
17. Sektionsbericht eines Selbstmordes durch Trinken von Salmiakgeist	339
18. Tier-Ammoniak-Inhalationsversuche zur Ermittlung von Schwellengrenzwerten	341

XI. Kapitel

Zusammenfassende Diskussion der klinischen Pathophysiologie metabolischer und chemischer Ammoniakvergiftung

1. Problematik der Darstellung der Ammoniakvergiftung in der Literatur	346
2. Bedeutung des physiologischen Kreislaufs des Ammoniaks	347
3. Vorbedingungen für das Verständnis der metabolischen Ammoniakintoxikation	350
4. Diskussion des Zusammenhangs zwischen Funktionspsychosen und metabolischer Ammoniakintoxikation	350
5. Phasenverlauf der akuten metabolischen Ammoniakintoxikation	356
6. Metabolischer Zusammenhang und neuropathologische Konsequenzen der Ammoniakgiftwirkung	356

7. Einfluß von Hormonen auf den Ammoniakentgiftungsstoffwechsel	360
8. Konsequenzen der Ammoniakintoxikation für Blutglucose, Hypertonie und Lungenödem	361
9. Bedeutung der saueren Dialyse des Ammoniaks	362
10. Ammoniakdurchgangssyndrom zur Behandlung von Depression	365
11. Zusammenhang zwischen Komaformen verschiedener Genese und Ammoniakintoxikation	366
12. Einfluß der Nierenfunktion auf die metabolische Ammoniakintoxikation	366
13. Ammoniakvergiftung im Blutungsschock	368
14. EEG beim Ammoniakdurchgangssyndrom	368
15. Problem des methodischen Fehlers bei der Blutammoniakbestimmung	368
16. Empfehlenswerte Methoden der Ammoniakbestimmung und ihre Normalwerte	370
17. Die Interpretation von Ammoniakwerten	372
18. Die Behandlung metabolischer Ammoniakintoxikation bei Zirrhose	372
19. Die Behandlung der Ammoniakintoxikation bei cardiopulmonalen Erkrankungen	375
20. Die exogene Ammoniakintoxikation beim Menschen	381
21. Zur Frage forensischer Unterscheidungsmöglichkeit der Herkunft einer Ammoniakintoxikation	381
22. Klinik und Behandlung chemischer Ammoniakgasvergiftung	384

Zusammenfassung 384

Literaturverzeichnis 391

Danksagung 418

Lebenslauf 41

I. Kapitel

Für die Klinik bedeutsame biochemische Aspekte des Ammoniaks.

1. Bemerkungen zur Herkunft des Ammoniaks in Blut und Urin

Im Blut und im Harn findet sich das Ammoniak als NH_3 und NH_4^+ -Ion. Während das Frischblut insgesamt nur 0,03 mg/100 ml enthält, so steigt im Altblut durch den Zerfall von labilen Ammoniakmuttersubstanzen der Gehalt rasch auf 2 mg/100 ml an.

Durch die Fäulnisvorgänge im Darm wird dort der ausgeschiedene Harnstoff wieder durch die Bakterienzersetzung zu Ammoniak abgebaut und über die Pfortader wieder der Leber zugeführt. Dadurch ist der Gehalt des Pfortaderblutes an Ammoniak höher. Im Urin dient der Ammoniak zur Neutralisation der ausgeschiedenen Säuren und ermöglicht somit dem Körper eine Einsparung an fixen Basen. Die Ammoniakausscheidung des Körpers steigt, wenn unverbrennliche Säuren zugeführt werden oder wenn im Stoffwechsel vermehrt Säuren anfallen wie z.B. bei der diabetischen Azidose. Die Bildung des Harnammoniaks erfolgt in der Niere aus dem Säureamidstickstoff des Glutamins und anderen Aminosäuren.

2. Biochemie der Harnstoffbildung in der Leber

Die Harnstoffbildung in der Leber geschieht nach dem von KREBS bereits 1932 entdeckten KREBS- oder Ornithin-Zyklus (siehe Abb. 1). Die weitere Entgiftung des Ammoniaks geschieht in der Leber durch endergonische, d.h. energieverbrauchende Synthese mit Kohlensäure zu

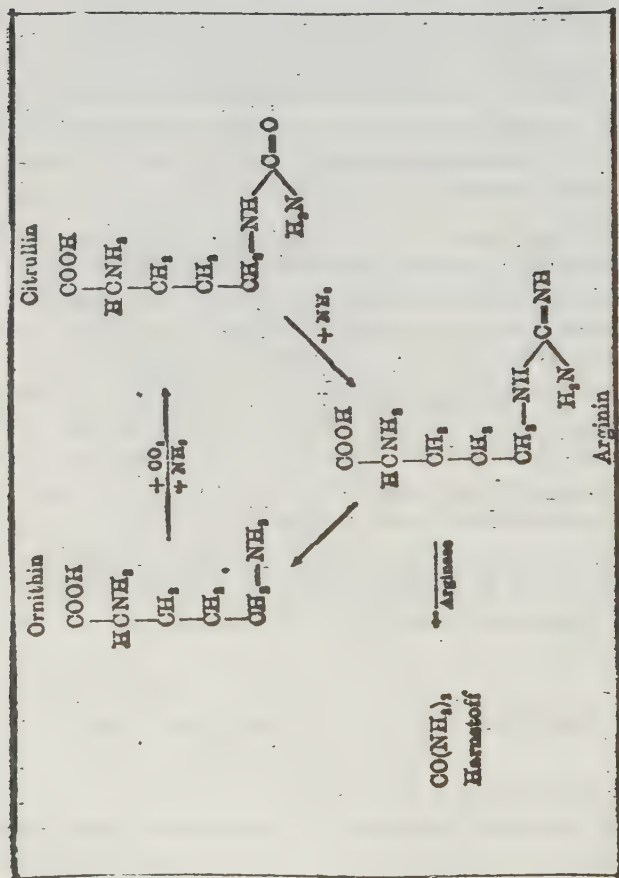


Abb. 1 (nach LEUTHARDT, 1963). Ornithinzyklus.

Harnstoff nach folgender Gleichung:



Diese Reaktion ist insgesamt ATP-abhängig, wobei die Energie aus dem Zitronensäurezyklus gewonnen wird.

Die Verbindung von Ornithin- und Zitronensäurezyklus zeigt Abb. 2. Asparaginsäure, Glutaminsäure und Glutamin werden in den peripheren Geweben wie Muskulatur, Niere, Nervensystem leicht gebildet und können daher Stickstoff zur Harnstoffsynthese in die Leber transportieren.

Die Harnstoffausscheidung im Urin beträgt täglich etwa 30 g, der Harnstoffgehalt des Blutes liegt zwischen 20 und 40 mg/100 ml. Bei Urämie kann die Niere den Harnstoff nicht mehr in genügendem Umfange aus dem Blut abscheiden (nach LEUTHARDT, 1963).

3. Bemerkungen zur Determination der Harnstoffzyklusenzyme

BROWN et al. (1959) beschreiben eine systematische Methode zur Analyse und Determination der Harnstoffzyklusenzyme im Leberextrakt. Die Extrakte werden mit Hilfe von Cetyl-tri-Methyl-Ammonium-Bromid zubereitet. Die betreffenden Leberenzyme sind in Abb. 3 dargestellt.

4. Der Einfluß von Hunger und proteinfreier Diät auf die Harnstoffzyklusenzyme

Den Einfluß von Hunger und proteinfreier Diät auf den Leberspiegel der Harnstoffenzyme studierte SCHIMKE (1962) an der Ratte. Die Harnstoffausscheidung der Hungertiere war fünfmal größer als die derjenigen, die eine Diät mit 15% Protein erhalten. Wird dagegen nur das Protein entzogen, so kommt es zu einer Erniedrigung der Harnstoff-

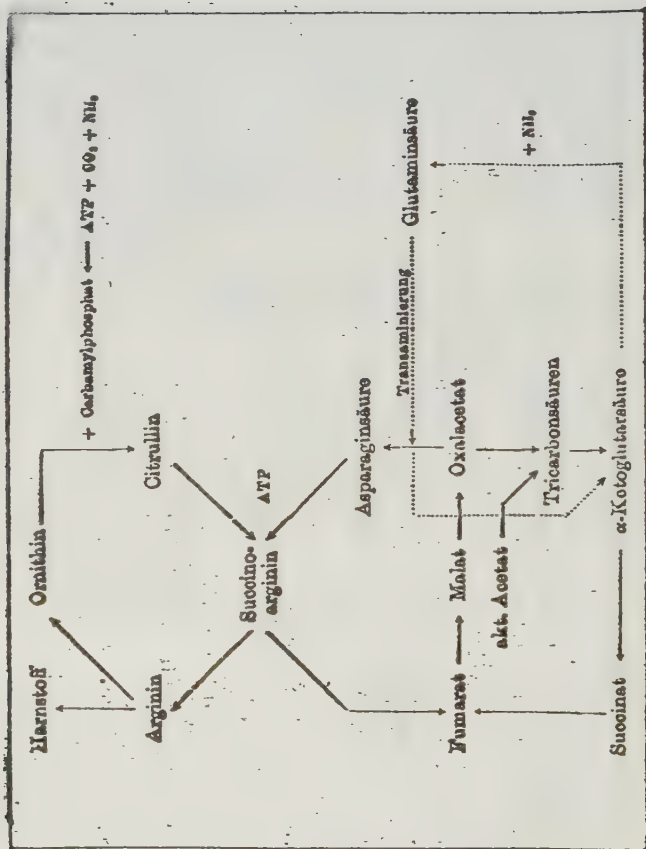


Abb. 2 (nach LEUTHARDT, 1963). Die Verbindung von Ornithin- und Zitronensäurezyklus

Abb. 3 (nach BROWN et al., 1959). Die Harnstoffbildung mit Enzymen.

ausscheidung auf 25% der der Kontrolltiere. Der Spiegel der Harnstoffzyklusenzyme ist nahe korreliert mit der Rate der Harnstoffausscheidung. Bei Hunger nimmt die Leberenzymaktivität zu von ungefähr 120 auf 300%. Zur Verdeutlichung dient Abb. 4.

5. Die Abhängigkeit der Harnstoffzyklusenzyme von der Harnstoffsynthese

In einer weiteren Studie beschäftigt sich SCHIMKE (1963) mit den in der Rattenleber enthaltenen Enzymen der Harnstoffsynthese nämlich Karbamylphosphat-Synthetase, Ornithin-Transkarbamylase, Arginin-Sukzinat-Synthetase, Arginin-Sukzinase und Arginase.

Bei Verfütterung einer proteinreichen Diät, Hunger oder Gabe von Kortikosteroiden kommt es zum Abbau von Protein und es kommt damit zu erhöhter Harnstoffausscheidung. Die genannten fünf Harnstoffzyklusenzyme steigen proportional mit dem Ansteigen der Harnstoffsynthese.

6. Der Rückgang der Arginaseaktivität bei Adrenalektomie

Auch bei wegoperierten, also nicht fungierenden Nebennieren konnte eine hohe Proteindiät verwertet werden. Die wichtigsten Ergebnisse finden sich in Tab. I. Hierbei wurden 42 Tiere in zwei gleiche Gruppen unterteilt. 21 Ratten, die 120-130 g wogen, wurden 14 Tage mit 15%-Kasein-Diät ernährt. Danach wurden 9 adrenalektomiert und erhielten nur 0,45% NaCl. Die übrigen Tiere wurden genau gleich zum Schein operiert. Die Kontroll- und adrenalektomierten Ratten wurden in 4 und 3 Gruppen eingeteilt, von denen jede drei Tiere

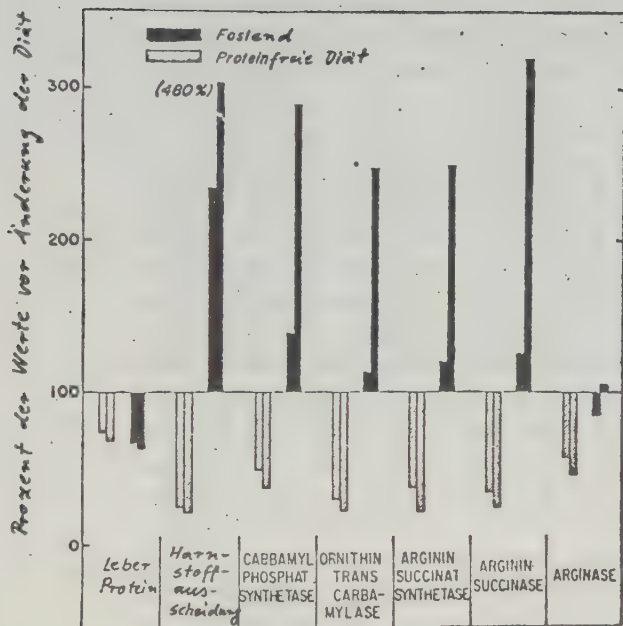


Abb. 4 (nach SCHIMKE, 1962). Die durch Fasten und proteinfreie Diät bedingten relativen Veränderungen im totalen Leberprotein, Harnstoffausscheidung und im Gehalt an Harnstoffzyklusenzymen. Die Veränderungen beim Fasten (schwarz) und bei proteinfreier Diät (weiß) sind ausgedrückt in % der Werte, die erhalten wurden bevor eine 15-%-ige Proteindiät auf 0-Protein oder ausschließliche Wassergabe verändert wurde.

Behandlung	Gewichtszunahme	Harnstoffausscheidung	Carbamyl phosphat. synthetase	Ornithin: transcarbamylase	Argininosuccinat synthetase	Argininosuccinase	Arginase
	g	g/die	Einheiten/(E/L) Leber	E/L $\times 10^{-3}$	E/L	E/L	E/L $\times 10^{-3}$
Kontrolltiere							
15% Kasein	53 $\pm$ 3	0.50 $\pm$ 0.02	3100 $\pm$ 80	134 $\pm$ 9	2370 $\pm$ 90	2650 $\pm$ 90	331 $\pm$ 12
15% Kasein + 5 mg Kortison	48 $\pm$ 4	0.60 $\pm$ 0.03	2950 $\pm$ 90	128 $\pm$ 6	2370 $\pm$ 140	2480 $\pm$ 60	384 $\pm$ 15
15% Kasein + 25 mg Kortison	11 $\pm$ 5	0.94 $\pm$ 0.03	4100 $\pm$ 65	190 $\pm$ 15	3280 $\pm$ 40	4900 $\pm$ 75	492 $\pm$ 15
60% Kasein	61 $\pm$ 3	1.45 $\pm$ 0.03	8450 $\pm$ 110	310 $\pm$ 12	6580 $\pm$ 120	8850 $\pm$ 120	610 $\pm$ 13
Adrenalektomie							
15% Kasein	58 $\pm$ 3	0.41 $\pm$ 0.04	2510 $\pm$ 80	111 $\pm$ 8	1850 $\pm$ 90	1780 $\pm$ 95	116 $\pm$ 9
15% Kasein + 25 mg Kortison	6 $\pm$ 5	0.95 $\pm$ 0.06	5100 $\pm$ 310	210 $\pm$ 7	3970 $\pm$ 110	5220 $\pm$ 90	452 $\pm$ 15
60% Kasein	67 $\pm$ 3	2.11 $\pm$ 0.09	8340 $\pm$ 150	295 $\pm$ 11	6200 $\pm$ 110	8450 $\pm$ 90	430 $\pm$ 12

Tab. I (nach SCHIMKE 1963). Der Effekt von Kortison und Adrenalektomie auf die Harnstoffzyklusenzyme bei Ratten.

Die Einheit der Enzymaktivität ist definiert als die Menge des Enzyms, die 1 Mikromol des Produkts je Stunde bei 37 Grad Celsius katalysiert. Die Resultate sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der aus jeweils drei Tieren der beiden Experimentalgruppen zusammengefaßten Ergebnisse. Sie sind angeführt als die totalen Einheiten per Leber.

wie folgt enthielt: 15% Kasein-Diät; 15 % Kasein für 7 Tage, danach 6 Tage 60 %; 15 % Kasein täglich sowie 25 mg Cortisonazetat/100 g Gewicht intraperitoneal; (nur bei Kontrolltieren) wie vorstehend, jedoch 5mg Cortisonazetat.

Die Tiere wurden total 13 Tage gehalten, davon die letzten zwei in Stoffwechselkäfigen zum Sammeln des Urins. Diese Experimente wurden nochmals mit 21 Ratten wiederholt, sodaß 6 Tiere in jeder Experimentalgruppe zusammengefaßt sind .

Die Arginaseaktivität verhält sich etwas verschieden zu der der anderen vier Harnstoffzyklusenzyme. Nach Adrenalektomie kommt es zu einer Abnahme von 70-80 % der spezifischen Aktivität der Arginase während die anderen vier genannten Enzyme nur bis höchstens 30 % in ihrer Aktivität zurückgehen. Bei Fütterung einer argininfreien Diät verändert sich die Arginaseaktivität nicht, während die anderen vier Enzyme bis zum zweifachen ihrer Menge zunehmen in Abhängigkeit von der Harnstoffausscheidung.

7. Argininsynthetaseaktivität als Indikator für Stickstoffkatabolismus

FREEDLAND et al. (1961) zeigen durch Versuche an Ratten, daß bei allen katabolen Vorgängen die Argininsynthetaseaktivität erhöht ist und deshalb gewissermaßen als Indikator für Stickstoffkatabolismus gesehen werden kann. Siehe dazu Tabelle II.

8. Harnstoffsyntheseakzelerator bei Ratten

HARRIS et al. (1966) weisen durch Versuche in vivo und in vitro an Ratten nach, daß sich im Plasma von Ratten eine nicht dialysierbare Substanz befindet, die die

Gruppe	Anzahl der Tiere	Leber in % des Körpergewichts	% der Kontrollwerte			
			Leberprotein %	Arginase	Arginin synthetase	Milchsäure Dehydrogenase
Kontrolle	50	4.62 ± .04	100	100 ± 5	100 ± 4	100 ± 5
Hydrokortison	12	6.21 ± .11	100	251 ± 21	285 ± 17	143 ± 16
Kortison	12	6.24 ± .15	100	278 ± 10	276 ± 17	138 ± 9
Hyperthyroid	8	4.58 ± .11	110	118 ± 8	173 ± 12	94 ± 6
Diabetische	11	3.86 ± .09	98	116 ± 9	184 ± 15	72 ± 7
Fastend	8	3.41 ± .08	117	58 ± 5	140 ± 7	50 ± 4
Hoches Protein	20	4.02 ± .07	115	145 ± 8	209 ± 13	111 ± 12

Tab. II (nach FREEDLAND et al., 1961). Der Effekt verschiedener Substanzen auf den Proteinkatabolismus bei Enzymen der Rattenleber. Mittelwerte und Standardabweichung.

Verwendung von Eiweißstickstoff zur Harnstoffsynthese im Leberparenchym beschleunigt: Harnstoffsynthese-akzelerator.

9. Harnstoffhydrolyse durch Darmbakterien

WALSER et al. (1959) weisen durch intravenöse Injektion von mit N^{15} und C^{14} markiertem Harnstoff an gesunden Personen nach, daß mindestens ein viertel des synthetisierten Harnstoffs kontinuierlich durch Darmbakterien hydrolisiert wird. Die im Urin zurückgewonnene Menge des isotoptmarkierten Harnstoffs war 25 % geringer als berechnet. Nach oraler Gabe von Neomycin konnte jedoch der C^{14} -markierte Harnstoff nahezu vollständig wiedergewonnen werden.

II. Kapitel

Toxikologie des Ammoniaks.

1. Unterschiedliche Giftigkeit von Ammoniumsalzen

ROBERGE et al. (1968) untersuchten an Ratten die unterschiedliche Giftigkeit von Ammoniumsalzen. Dreizehn Ammoniumsalze werden getestet. Bei Gabe von 10,6 mmol per kg Körpergewicht der Versuchstiere tritt der Beginn der Konvulsionen nach 5-10 Minuten und der Tod nach 7 bis 13 Minuten ein. Tiere, die mit Ammoniumoxalat und -zitrat behandelt worden waren, starben ohne Zuckungen. Eine Übersicht gibt Tab. III. Beim NH_4HCO_3 lag offensichtlich eine sehr starke Giftwirkung vor. Die Konvulsionen traten bereits nach 5 Minuten und der Tod nach 8 Minuten ein. Dies ist insgesamt die kürzeste Dauer des Verlaufs der letalen Vergiftung, wenn man nur die Stoffe berücksichtigt, die auch Konvulsionen hervorriefen. Relativ lange war die Zeitspanne bis zum Eintritt des Todes bei $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Ob es sich hier um zufällige Unterschiede oder um grundsätzliche Abweichungen der Giftigkeit, etwa wegen unterschiedlichen Dissoziationsvermögens der Salze, handelt, kann auf Grund der vorgelegten Untersuchung nicht entschieden werden. Einleuchtend ist jedoch die lange Zeit bis zum Eintritt des Todes bei Gabe eines PO_4 -Puffers und bei Gabe von $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, da die hierbei gegebenen Ionen gewissermaßen auch im gesunden Körper als Puffersubstanzen vorkommen und deshalb die Giftwirkung metabolisch etwas austariert werden kann.

Injizierte Salze	Zeit in Minuten für Konvulsionen	bis zum Tod	% des Kontrollens
NH_4Cl	5'	10'	0
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	8'	13'	0
NH_4HCO_3	5'	8'	0
$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	11'	13'	0
$\text{CH}_3\text{COONH}_4$	6'	8'	0
$(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$	—	8'	0
$(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	—	6'	0
NH_4NO_3	6'	10'	0
$\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$	8'	9'	0
$\text{NH}_4\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$	8'	10'	0
NH_4CHO_2	6'	8'	0
$\text{PO}_4\text{ buffer (pH 7.4)}$	8'	12'	0
$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	6'	8'	0

Tab. III (nach ROBERGE et al., 1968). Die unterschiedliche Giftigkeit der Ammoniumsalze

Alle Salze wurden intraperitoneal injiziert auf der Basis von 10,6 mmol $\text{NH}_4\text{-N/kg}$ Körpergewicht. Die erste Wertegruppe zeigt den Mittelwert bei 10 Ratten von einem Gewicht von etwa 200 g.

2. Toxizität von Ammoniumzitrat

WARREN (1958) untersucht durch intravenöse Gabe am Mäuseschwanz die LD_{50} von Ammoniumchlorid, -zitrat, -azetat, -bikarbonat, -karbonat und -hydroxyd. Der Tod der Mäuse beim Ammoniumzitrat verlief auch hier ohne Konvulsionen und wird auf eine hypocalzämische Tetanie, bewirkt durch den Zitratanteil in Verbindung mit dem Blutkalzium begründet.

3. Erhöhung der Ammoniumtoxizität mit steigendem ph-Wert seines Salzes

Die Giftigkeit des Ammoniaks nimmt mit steigendem ph-Wert seines Salzes zu.

Die Mäuse bekamen nach 2-5 Sekunden charakteristische Hyperventilation und klonische Konvulsionen. Danach kam es entweder zum fatal endenden tonischen Extensorkrampf oder zu einem etwa 30 Minuten dauernden schweren komatösen Stadium, bevor der Tod eintrat. Die LD_{50} -Konzentration in Milliäquivalent/kg von Ammoniumchlorid ist 135,0, von -azetat 124,6, von -bikarbonat 100,9, -karbonat 89,3 und -hydroxyd 50,5. Über die Beziehung zwischen LD_{50} von den genannten Salzen und Blut-ph siehe Abb. 5 und Tab. III.

4. Abhängigkeit der Toxizität von der Infusionsrate

KARR (1949) untersucht an Hunden das toxische Verhalten von intravenös injiziertem Ammoniumchlorid. Die Giftwirkung äußert sich in Zuckungen, Tremor, der in Tetanie übergeht, heftigen Konvulsionen, Opisthotonus, Koma und Tod. Die Schnelligkeit für das Auftreten toxischer

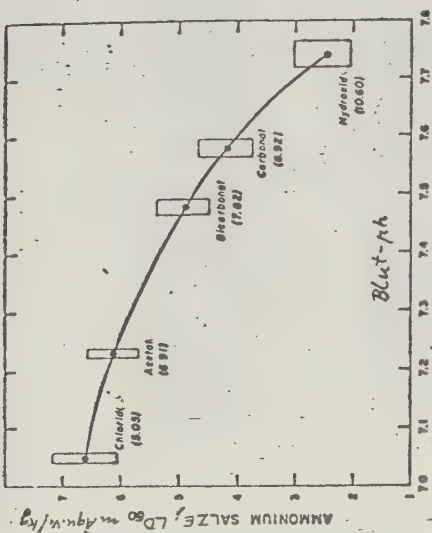


Abb 5 (nach WARREN, 1958). LD₅₀ bei Ammoniumsalzen und das Blut-ph eine Minute nach der Injektion. Die Rechtecke geben in der Ordinate den Bereich der LD-50 bei 95 % der Tiere an. Die Punkte zeigen den mittleren ph-Wert und die Abszisse die Standardabweichung bei zumeist 10 Tieren an. In Klammer unter den Salzen steht der ph-Wert der injizierten Lösung.

<i>Benutzte Lösung</i>	<i>LD₅₀-Konzentration von Zitronensäure in Äquivalent/kg</i>	<i>ph der Lösung</i>
Ammonium citrat	1.58 (1.52-1.63)	4.86
Ammonium citrat + calcium gluconat	8.40 (8.03-8.79)	4.63
Natriumcitrat	1.94 (1.86-2.02)	4.90

Tab. III (nach WARREN, 1958). Die Toxizität von Ammonium-
ziträt. Die Werte in Klammer umschließen die 95-%-
Grenze. Das ph bei Natriumziträt wurde durch HCl auf
4,90 justiert.

Erscheinungen ist eindeutig von der Geschwindigkeit der Infusionsrate in Milliäquivalent/Liter und je Minute abhängig, weshalb man ohne des therapeutischen Wertes verlustig zu gehen langsam und vorsichtig injizieren soll. Dieselben Untersuchungen wurden auch für Ammoniumazetat, -karbonat und -bikarbonat durchgeführt. Die in der Tabelle V mitgeteilten Ergebnisse sind graphisch noch einmal zusammengefaßt in Abb. 6.

5. Fermentmessungen zur Leber-Harnstoff-Synthese-Kapazität

ROBERGE et al. (1969) zeigen durch Versuche an Ratten zunächst einmal durch Messen der spezifischen Harnstoffzyklusenzyme, daß diese nur zu 25 % der Leberkapazität an der normalen Harnstoffsynthese meßbar beteiligt sind. Siehe dazu Tab. VI. Bei intraperitonealer Gabe einer subletalen Dosis von Ammoniumsulfat über mehrere Tage hinweg bleibt die Aktivität der Harnstoffzyklusenzyme unverändert. Siehe dazu die Tabelle der Versuchsergebnisse, nämlich Tab. VII.

6. Einfluß der Ammoniumintoxikation auf die Pyridonukleotide

CLIFFORD et al. (1969) untersuchen die Einwirkung von toxischen Ammoniakkonzentrationen auf die wasserstoffübertragenden und damit zur Energie- und ATP-Gewinnung im Trikarbonsäurezyklus wichtigen Fermente NAD (= Nikotin-Amid-Adenin-Dinukleotid, vormals Co-Dehydrogenase I, Cozymase), DPN (Diphospho-Pyridin-Nukleotid) und NADP (NAD-Phosphat = Triphospho-Pyridin-Nukleotid, TPN, Co-Dehydrogenase II). Die Erhöhung des Blutammoniaks wurde durch intraperitoneale Injektion von 55 Einheiten/kg Körpergewicht von kristalliner, hochgereinigter Urease erreicht, wobei eine Einheit 1 mg

Das verwendete Ammoniumsalz	Hunde- Gewicht (kg.)	RATE oder ADMINISTRATION ml./min. (allwöchentlich)	RATE oder ADMINISTRATION in Aquivalenz (allwöchentlich)	INJECTION RATE in Aquivalenz/min. (minutlich)	Einsetzen toxischer Zeichen	y-e/k
25% NH_4Cl	14.1	3.88	1.45	0.103	63	2.29
	10.9	3.39	1.27	0.116	63	2.58
	21.4	7.67	2.86	0.133	45	2.69
	10.9	3.61	1.35	0.124	34	2.76
	6.4	3.19	1.19	0.143	64	3.18
	7.3	2.93	1.10	0.151	32	3.36
	17.7	8.43	3.15	0.178	17	3.96
	7.7	3.98	1.49	0.193	42	4.29
	8.2	4.25	1.59	0.194	36	4.30
	10.9	5.83	2.17	0.199	31 (Hand stark)	4.42
	12.5	7.33	2.74	0.219	18	4.87
	12.9	7.69	2.88	0.223	14	4.98
	7.2	4.67	1.74	0.242	11	5.37
	6.7	5.26	1.97	0.292	8	6.48
	70.0	5.34	3.12	0.045	60	
NH_4Cl , das klinisch benutzte						
2.88% Ammonium Acetate	10.5	5.52	2.00	0.190	50	4.35
	11.4	6.06	2.27	0.199	39	4.42
2.0-2.5% Ammonium Karbonat	13.3 (2.0%)	3.84	1.68	0.127	57	2.82
	10.8 (2.5%)	4.90	1.71	0.159	38	3.54
	10.8	3.30	1.23	0.114	27	2.53
	15.0	5.30	1.98	0.132	40	2.94
2.96% Ammonium Bicarbonat	13.6	4.87	1.82	0.133	66	2.95
	6.3	2.28	0.85	0.137	50	3.03
	10.0	3.66	1.37	0.137	24	3.04
	10.9	4.05	1.52	0.138	30	3.06

Fortsetzung von Tab. V S. 19

7.2	2.79	1.03	0.143	20(H ₂ O)	3.17
13.3	5.65	2.12	0.159	25(H ₂ O)	3.54
13.6	6.13	2.29	0.168	30	3.73
13.3	6.00	2.24	0.169	50	3.77
5.9	2.74	1.03	0.173	28	3.82
6.8	3.30	1.23	0.182	15	4.05
10.9	5.72	2.14	0.197	18	4.37
8.9	5.21	1.85	0.219	27	4.87

Tab. V (nach KARR, 1949). Intravenöse Injektion von verschiedenen Ammoniumsalzen in 5%-Glucoselösung bei Hunden.

Die Kolonnen zeigen von links nach rechts das Gewicht der Hunde in kg, die durchschnittliche Infusionsrate der Ammoniumsalze in ml/min, in Milliäquivalent/min, die durchschnittliche Infusionsrate der Ammoniumkomponente in Milliäquivalent/kg/min und die Dauer bis zum Erscheinen sicherer toxischer Zeichen.

Die Werte der letzten Reihe sind der Quotient aus den in diesen Experimenten verwandten Infusionsraten mit den klinisch von ZINTEL et al. (1943) und SELLERS et al. (1945) angewandten, die 0,045 Milliäquivalent/kg/min waren.

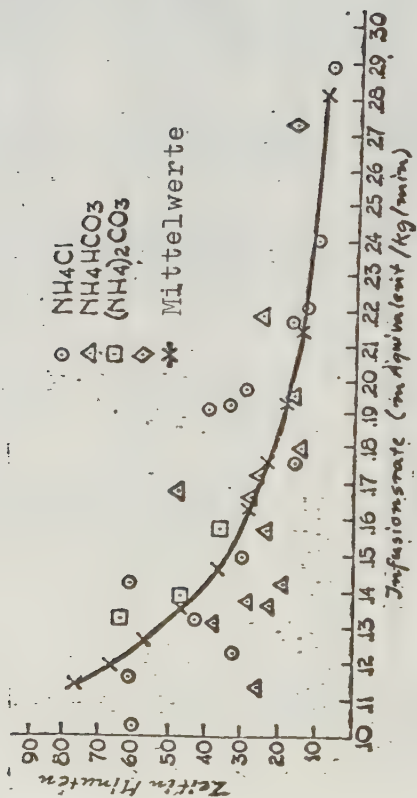


Abb. 6 (nach KARR, 1949; $\diamond$ Werte von FORBES et al., 1946).
Infusionsrate und Einsetzen der Toxizität.

	Gruppe 1 2 mmol (NH ₄) ₂ SO ₄ /kg/die 3 Tage lang		Gruppe 2 2 Injektionen/die 3 mmol (NH ₄) ₂ SO ₄ /kg/die 10 Tage lang		Gruppe 3 4 Injektionen/die 10 Tage lang	
Ratten Gewicht g	268.0 ± 6.0	249.0 ± 5.0	196.0 ± 7.0	185.0 ± 4.0	237.0 ± 5.0	217.0 ± 3.0
Gewicht der Leber g	9.6 ± 0.4	9.2 ± 0.3	7.9 ± 0.2	8.1 ± 0.4	9.1 ± 0.5	8.3 ± 0.4
mg Protein/g Leber	124.0 ± 6.0	108.0 ± 7.0	123.0 ± 8.0	101.0 ± 5.0	115.0 ± 7.0	118.0 ± 8.0
Carbamyl. phosphat synthetase	3.6 ± 0.2	3.8 ± 0.3	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.2	4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.4
Carbamyl. phosphat transferase	75.0 ± 3.0	97.0 ± 5.0	90.0 ± 3.0	117.0 ± 4.0	88.0 ± 4.0	105.0 ± 3.0
Argininosuccinat synthetase	1.6 ± 0.1	1.8 ± 0.14	1.2 ± 0.09	2.0 ± 0.11	1.8 ± 0.13	2.1 ± 0.12
Argininosuccinase	2.6 ± 0.2	2.8 ± 0.14	2.8 ± 0.2	3.2 ± 0.3	2.5 ± 0.4	3.2 ± 0.5
Arginase	95.0 ± 6.0	112.0 ± 8.0	100.0 ± 7.0	111.0 ± 9.0	107.0 ± 7.0	110.0 ± 8.0
Aspartat transcarbamylase	0.29 ± 0.07	0.29 ± 0.01	0.37 ± 0.03	0.34 ± 0.05	0.27 ± 0.03	0.29 ± 0.04
Urin-Volumen ml/die	12.4 ± 1.2	13.3 ± 1.0	11.2 ± 1.7	11.8 ± 1.5	10.4 ± 1.0	13.7 ± 2.1
Harnstoff im Blut mg/100 ml	26.0 ± 3.0	28.0 ± 2.5	24.0 ± 2.4	28.0 ± 3.1	32.0 ± 4.0	33.0 ± 3.6
Harnstoff im Urin mg/kg/die	1980.0 ± 109.0	2146.0 ± 188.0	1668.0 ± 129.0	1768.0 ± 140.0	1500.0 ± 160.0	1619.0 ± 140.0

Tab. VII (nach ROBERGE et al., 1969). Der Einfluß prolongierter Ammoniumsulfatinjektion intraperitoneal auf die Harnstoffzyklusenzyme bei Ratten und die Aspartat-Transcarbamylase.

Eine Einheit der Aspartat-Transcarbamylase produziert 1 µmol/h/mg Protein als Mittelwert von 6 Tieren.

10 Ratten einer Gruppe erhielten i.p. eine subletale Dosis (NH₄)₂SO₄, die Kontrollgruppen nur physiologische Kochsalzlösung.

Ammoniak-Stickstoff aus einem Harnstoffphosphatpuffer in 5 Minuten bei 20 Grad Celsius und pH 7 katalysiert. Kontrolltiere bekamen Kochsalzinjektionen von 1,75 ml mit 0,15-moliger NaCl-Lösung ohne Urease. Eine dritte Gruppe von Ratten bekam eine intraperitoneale Ammoniumchlorid-infusion (2,5 molar, pH 7,0, 0,75 ml/Stunde). Die Versuchsergebnisse finden sich in den Tabellen VIII, IX und X.

Am Ende der Versuche hatten die oxydierten Pyridonukleotide um ungefähr 16 % zugenommen, während NADH und NADPH um jeweils ungefähr 30 % abgenommen hatten. Die noch stärkere Abnahme der reduzierten Pyridonukleotide als sie vom durch die Ammoniakvergiftung behinderten Trikarbonsäurezyklus zu erklären wäre beruht möglicherweise auf einem Abbau der reduzierten Nukleotide zu Nikotinamid.

7. Dreiphasigkeit der akuten Ammoniakvergiftung

ROSADO et al. (1962) untersuchen das Blut der Vena hepatica, Leber, Muskulatur und des Gehirns auf ihren Ammoniak- und Glutamingehalt zu verschiedenen Zeiten nach einer durch intraportale Injektion von Ammoniumchlorid erzeugten Vergiftung bei normalen Ratten. Die Versuche zeigen, daß eine Ausschaltung der Nierenfunktion nur geringfügigen Einfluß auf die Ammoniakentgiftung hat, während letztere bei einer Ausschaltung der Leberfunktion sehr stark verlangsamt ist. (Siehe dazu die Abb. 7 und 8).

Bei einer Ausschaltung der Leber kommt der Muskulatur eine entscheidende Speicherbedeutung zu. Der Muskel enthielt 61 % des Ammoniaks nach 10 Minuten und 38 % des NH_3 nach 20 Minuten. Siehe dazu Tabelle XI. Die Verteilung

	Stunden nach der Injektion						Standardabweichung
	1		2		3		
	NaCl	Urease	NaCl	Urease	NaCl	Urease	
NAD	554'	418	528	443	585	663	39
NADP	30.5'	28.3	27.9	21.8	37.9	48.2'	6.0
Total oxydant	584'	446	556'	465'	623'	711	41
NADH	246'	241'	280	252'	232	144'	16.7
NADPH	247'	224'	276	264'	253	136'	27
Total reduzent	494'	466	556'	517'	485	280'	41
NAD/NADH	2.25	1.73	1.89	1.77	2.52	4.60	
NADP/NADPH	0.12	0.13	0.10	0.08	0.15	0.35	

Tab. VIII (nach CLIFFORD et al., 1969). Oxydierte und reduzierte Pyridonukleotide in der Rattenleber nach Kochsalz- oder Ureaseinjektion. Gegeben wurde kristalline jackbean-Urease mit 55 Einheiten/kg Körpergewicht. Die Werte der Nukleotide in Millimikromol/Gramm Leber. In den ersten Zeilen sind die Werte von 8, in den nächsten 3 die von 6 Ratten. Die letzte Spalte beinhaltet die Standardabweichung der Mittelwerte der ureasebehandelten Tiere.

	Anzahl der Tiere	Behandlung mit		SA	P
		NaCl	Urease		
NH ₃ -N, µg/ml	12	3.00	69.73	1.62	<0.001
Harnstoff, mg/20.	12	25.54	1.08	1.11	<0.001
NAD	8	9.6	9.6	0.33	
NADP	8	16.1	25.1	1.83	<0.005
Total oxidiert	8	25.7	34.7	1.97	
NADH	12	15.0	10.7	0.95	<0.025
NADPH	12	12.7	10.2	1.20	
Total reduziert	12	27.7	20.9	1.41	<0.025
NAD/NADH		0.64	0.90		
NADP/NADPH		1.27	2.46		

Tab. IX (nach CLIFFORD et al., 1969). Pyridonukleotide, Ammoniak und Harnstoff im Blut von Ratten 3 Stunden nach intraperitonealer Injektion von Urease. Nukleotidwerte wie in Tab. VIII. Standardabweichung SA für die ureasebehandelten Tiere. P kleiner 0,05 bedeutet, daß die berechnete Wahrscheinlichkeit der Ungültigkeit der Aussage kleiner als 5 % ist.

	Behandlung mit		Standard- ab- weichung	P
	NaCl	NH ₄ Cl		
NAD	340	408	45.8	
NADP	56.4	57.8	9.5	
Total oxydiert	396.4	465.8	54.3	
NADH	164.9	129.4	7.9	
NADPH	190.4	143.0	11.0	< 0.01
Total reduziert	355.3	272.4	18.9	< 0.01
NAD/NADH	2.1	3.3	0.45	< 0.05
NADP/NADPH	0.30	0.43	0.07	

Tab. X (nach CLIFFORD et al., 1969). Pyridonukleotide in der Rattenleber nach i.p. Infusion mit Ammoniumchlorid.

Nukleotidwerte wie in Tab. VIII. 8 Tiere jeweils wurden behandelt mit einer Infusion von NH₄Cl (2,5 molar, pH 7,0) oder NaCl (0,15 molar) 0,75 ml/Stunde für 3 Stunden. Standardabweichung SA für NH₄Cl. P wie in Tab. IX.

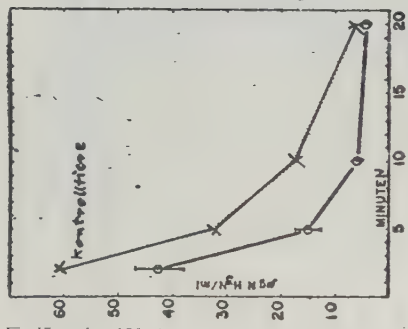
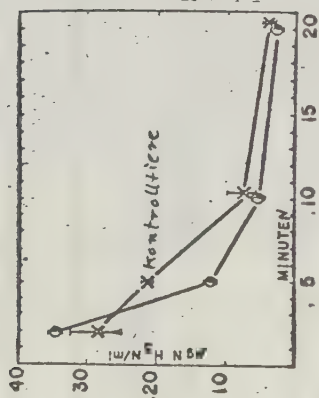


Abb. 7, links, und 8, rechts, (beide nach ROSADO et al., 1962) zeigen den Effekt der Unterbindung der zuführenden Gefäße von Niere (Abb. 7) und Leber (Abb. 8) auf die Ammoniakclearance.

Gegeben wurden 500 respektive 250 $\mu\text{mol NH}_4\text{Cl}$ in die Vena porta respektive abdominale Vena cava bei jeweils 6 Ratten. Die Werte der ammoniakinjizierten Tieren sind durch einen halben Vollkreis gekennzeichnet.

Bedingungen des Experiments	Lage	2 Min		5 Min		10 Min		20 Min	
		% NH ₃	% Gluta- min.	% NH ₃	% Gluta- min.	% NH ₃	% Gluta- min.	% NH ₃	% Gluta- min.
500 µmol NH ₄ Cl injiziert Lebervasculäre frei	Extracellulärer Raum	12.5	7.9			0.3			
	Muskel	75.0				61.0		38.0	37.0
	Leber	2.5	2.4				1.0		
	Gehirn	0.5				0.9			
Total		90.5	10.3			61.3	1.9	38.0	37.0
	Extracellulärer Raum	31.0							
	Muskel	63.0		29.6					
	Gehirn	0.5	0.5	104.0	0.5				
450 µmol NH ₄ Cl injiziert, zuführende leben- gefäßige ligiert		94.5	0.5	134.2	0.5				
	Total								

Tab. XI (nach ROSADO et al., 1962). Prozentuale Ver-
teilung von Ammoniak und Glutamin nach NH₄Cl-Injektion
in extracellulärem Raum, Muskulatur, Leber und
Gehirn mit und ohne Ligatur der Lebergefäße.

von Ammoniak und Glutamin in verschiedenen Geweben nach intraportaler Injektion von 500 μmol Ammoniumchlorid findet sich in Abb. 9. Die Blutwerte veränderten sich nach Gabe von 525 μmol NH_3 in die Vena porta nicht mehr. Die Ratten starben innerhalb von 10 Minuten nach Gabe von 1500 μmol NH_4Cl . Der Tod trat meist schon nach 3-4 Minuten ein. Die Atmung war am Anfang beschleunigt und sank dann progressiv von einer Frequenz von normal 80 auf 4-9 Atemzüge je Minute. Hierbei bekamen die Ratten einen permanenten klonischen Krampf und starben daran. Die Normalwerte für Ammoniak sind im Blut 3,5 μg NH_3 -Stickstoff per Milliliter, in der Leber 22 μg NH_3 -N/Gramm Gewebe, im Gehirn 8 μg und im Muskel 11 μg . Die Normalwerte für Glutamin liegen im Blut bei 10 μg Glutaminamid-Stickstoff per ml, in der Leber bei 57, im Gehirn bei 82 und im Muskel bei 62 μg Glutaminamid-N per Gramm Gewebe.

Bei der akuten Ammoniakvergiftung kann man also in gewisser Hinsicht von einer Dreiphasigkeit der Entgiftungsvorgänge sprechen. Am Anfang wird der Ammoniak schnell aus der Zirkulation vor allem durch die Aufnahme im Muskelzellgewebe entfernt, dann kommt es zur Glutaminsynthese vor allem in der Leber und im Gehirn; zum Schluß wird der langsam von der Muskulatur freigesetzte Ammoniak und der durch enzymatische Hydrolyse aus Glutamin gewonnene durch die Harnstoffsynthese verarbeitet.

8. Ausgelastete Ammoniakentgiftungskapazität bei relativ niedrigem Ammoniakspiegel

Trotz niedrigen NH_3 -Blutspiegels ist also bei einer schnell erfolgenden zweiten Vergiftung die Kapazität der

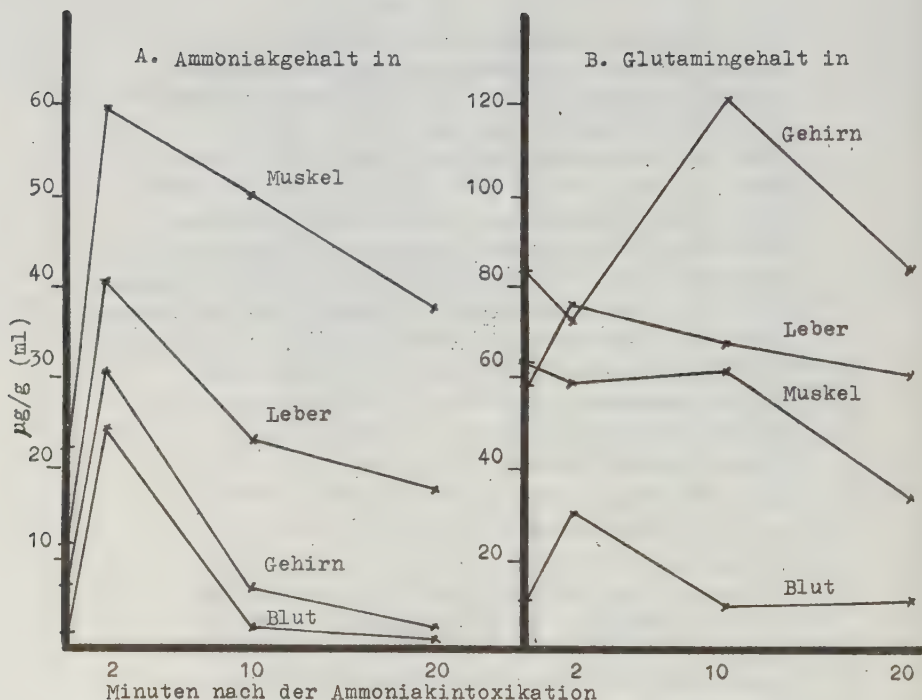


Abb 9 (nach ROSADO et al., 1962). Veränderungen der Ammoniak- und Glutaminkonzentrationen in verschiedenen Geweben nach einer Aufladung mit Ammoniak. Die Werte auf der Ordinate sind $\mu\text{g NH}_3\text{-N}$ (=A) oder Amid-N-Glutamin (=B) per ml Blut beziehungsweise per mg Gewebe.

Zu Anfang des Experiments wurden $500 \mu\text{mol NH}_4\text{Cl}$ in die Vena porta injiziert, wobei die renalen Gefäße ligiert waren. Jeder eingezeichnete Wert ist der Mittelwert von Messungen an 3 Tieren.

Die Gewebe wurden sofort gefroren und in 10 %-iger KCl-Lösung homogenisiert. Das Blut wurde durch eine 20 %-ige Trichloressigsäure enteiweißt.

Entgiftungsvorgänge besetzt, sodaß diese hochtoxisch wirkt. Obwohl die Blutammoniakkonzentration 10 Minuten nach der ersten Vergiftung auf $8 \mu\text{g NH}_3\text{-N/ml}$ abgesunken war, wirkte sich eine zweite Injektion auch noch nach mehr als drei Stunden innerhalb einer Frist von 11-35 Minuten tödlich aus, wie Abb. 10 zeigt.

9. Die Glutaminsynthese in Phase zwei der akuten Ammoniakvergiftung

DUDA et al. (1957) zeigten, daß N^{15} -markiertes Ammoniak bei Injektion in die Schwanzvene von Ratten innerhalb der ersten fünfzehn Minuten zum größten Teil zur Glutaminsynthese verwandt wurde.

10. Ammoniakintoxikation und ihr Einfluß auf Trikarbonsäure-, Fettsäure- und Pentose-Phosphat-Zyklus

CHOW (1969) vergiftete Ferkel im Gewicht von 3,5 - 7 kg mit 150 mg/kg Körpergewicht Ammoniumkarbonat, das intraperitoneal injiziert wurde. Die Tiere kamen alle innerhalb von 10 Minuten ins Koma, 2 der 8 Schweinchen starben, die restlichen erholten sich innerhalb von 2 Stunden. Die in untenstehenden Tabellen XII und XIII angegebenen Meßwerte zeigen eine erhöhte Bildung von Glukose und Laktat wahrscheinlich durch Hemmung der Dekarboxylation von Pyruvat, die ebenso gleichwie Dihydroxyacetonphosphat erhöht waren. Der durch die Hemmung des Trikarbonsäurezyklus angekurbelte Fettstoffwechsel zeigt sich in der Erhöhung der Ketone. Die Erhöhung der Pentosen zeigt einen erhöhten Metabolismus des Pentosephosphatzyklus an.

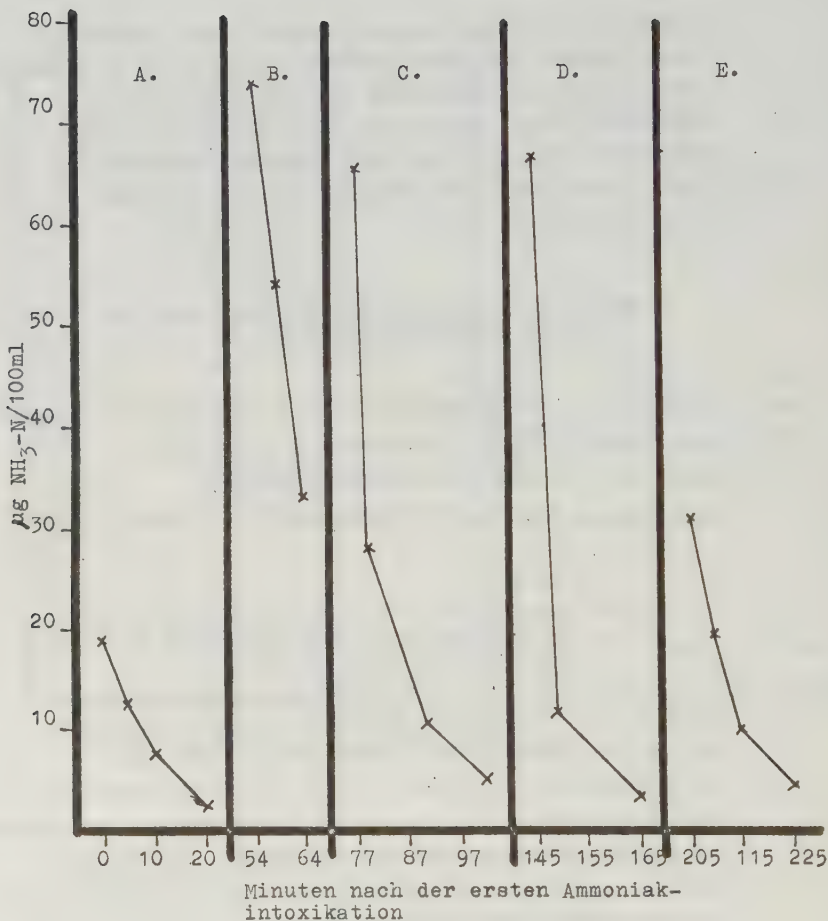


Abb. 10 (nach ROSADO et al., 1962). Die Clearance einer zweiten Ammoniakaufladung mehrere Stunden nach der ersten. Ausgangsposition wie in Abb. 7. Die Ratten bekamen zum angegebenen Zeitpunkt des linken Kurvenbeginns eine zweite NH_4Cl -Injektion in gleicher Dosierung. Ratte B starb 10 Minuten nach der zweiten Injektion. Eine hier nicht gezeigte Ratte starb kurze Zeit nach der 30 Minuten nach der ersten Injektion erfolgenden zweiten Injektion.

Die Metaboliten	Vor Gabe von Ammoniak (mg/100 ml)	Nach Gabe von Ammoniak (min): (mg/100 ml)					
		5	15	30	60	120	
Blut							
Ammoniak	0.15	2.48	2.32	2.20	1.10	0.40	
Lactat	16.5	31.2	41.3	51.6	45.5	28.2	
Glucose	100	145	146	177	180	168	
Pentosen	20.8	20.3	25.1	31.0	36.7	24.7	
Ketone	0.47	0.44	0.72	0.90	0.91	0.84	
Plasma							
Mg	1.88	2.26	2.77	3.31	2.57	2.05	
P	8.75	9.70	9.55	12.86	10.68	10.88	
Ca	9.44	8.88	9.36	10.05	9.17	9.28	

Abb. XII (nach CHOW 1969). Blut- und Plasmametaboliten bei Schweinen mit induzierter Hyperammonämie. 0-30 Minuten umfasst Werte von 8, danach von 6 Schweinen.

Metabolite	Vor Gabe von Ammoniak (mg/100 ml)	Zeit nach Ammoniak (min): (mg/100 ml)			
		10	30	60	120
Kontrollschweine					
Ammoniak	0.14	0.10	0.13	0.13	0.14
Lactat	21	18	17	16	13
Pyruvat	1.19	1.38	1.38	1.23	1.05
Glucose	82	83	79	78	81
Pentosen	25.6	25.7	24.2	23.9	24.0
Ketone	0.45	0.46	0.45	0.45	0.46
Dihydroxy- aceton-P	4.26	4.29	4.29	4.45	4.68
Intoxizierte Schweine					
Ammoniak	0.14	2.22	3.78	2.11	2.22
Lactat	26	34	42	63	63
Pyruvat	1.39	1.74	2.10	2.46	2.42
Glucose	90	138	195	103	171
Pentosen	24.5	30.7	35.3	34.4	34.0
Ketone	0.43	0.53	0.74	0.71	0.89
Dihydroxy- aceton-P	3.93	5.40	7.49	7.85	8.84

Tab. XIII (nach CHOW 1969). Weitere Blutmetaboliten bei Schweinen mit induzierter Hyperammonämie. Die Kontrolltiere umfaßten jeweils 2 Tiere. Bei den intoxizierten Schweinen waren es bei 0-30 Minuten 5, danach nur noch 3.

Pyruvat erreichte 30-60 Minuten nach der Vergiftung eine Erhöhung auf 160-200 % des Ausgangswertes, Dihydroxyacetonphosphat erreichte 200-300 %. Bei den beiden Ferkeln, die starben, trat der Tod nach 30 und 120 Minuten ein. Es zeigte sich auch, daß die Hyperammoniämie von einer signifikanten Erhöhung des Serummagnesiumgehaltes und des Serum-Phosphors begleitet war.

III. Kapitel

Bekämpfung der Giftwirkung des Ammoniaks

1. Beweis der Bedeutung der Harnstoffbildung für die Ammoniakentgiftung

Bei der metabolischen Bekämpfung der Ammoniakintoxikation steht im Mittelpunkt des Interesses die Ankurbelung der Harnstoffbildung. ROBERGE (1968) konnte durch vergleichende Versuche an Ratten und Küken nachweisen, daß Arginin, Citrullin und L-Ornithin bei Injektion einer letalen Dosis von Ammoniumsulfat bei den meisten Ratten zum Überleben führte, während sie die Toxizität des Ammoniaks bei den Küken nicht beeinflusste. Dies wird ohne weiteres verständlich aus der Tatsache, daß bei Vögeln und Reptilien der Stickstoff im wesentlichen nur in Form der Harnsäure aus dem Körper ausgeschieden wird. Siehe dazu die Meßergebnisse in den Tabellen XIV und XV.

2. Ankurbelung der Harnstoffsynthese durch verschiedene Substanzen

L-Arginin, L-Citrullin, L-Ornithin und L-Arginin-Methylester üben also die größte Schutzwirkung gegen Ammoniakintoxikation aus. Die wirksame Komponente ist ist also offensichtlich die Anregung des Harnstoffzyklus durch seine Metaboliten am vorher gesunden Tier bei dieser Form der akuten Vergiftung mit Ammoniak. Erstaunlich hoch ist mit 60 % der Ratten, die eine

Injizierte Substanzen	Anzahl der Ratten	Zeit in Minuten für Konvulsionen	Tod	% der überlebenden Ratten
L-arginin	20	—	—	100%
L-citrullin	20	—	—	100%
L-ornithin	20	—	34'	90%
L-arginin, methyl ester	20	10'	28'	90%
L-asparbinsäure	20	13'	20'	60%
L-ornithin	20	12'	13'	55%
L-homoarginin	20	11'	27'	46%
Oxallessigsäure	20	6'	17'	30%
Reduziertes Glutathion	20	17'	23'	80%
Acetyl-L-arginin	20	22'	20'	20%
L-methionin	10	7'	12'	10%
Arginin, ethyl ester	10	7'	0'	0%

Tab. XIV (nach ROBERGE 1968). Der Einfluß verschiedener Substanzen auf die Giftwirkung des Ammoniaks. 6 mmol/kg dieser Substanzen wurden 30 min vor einer Injektion einer letalen Ammoniumsulfatdosis (LD₉₉) intraperitoneal gegeben; beim L-Arginin-Methyl ester nur 3 mmol/kg.

Injizierte Substanzen	Anzahl der Tiere	Zeit in Minuten bis zu Konvulsionen	bis zum Tod	% der überlebenden Kücken
L-arginin	20	4'	5'	0%
L-citrullin	20	5'	8'	0%
L-ornithin	20	4'	7'	0%

Tab. XV (nach ROBERGE 1968). Effekt verschiedener injizierter Komponenten auf die Ammoniumtoxizität bei Kücken.

9 und 18 mmol dieser Substanzen wurden intraperitoneal 30 Minuten vor einer letalen Ammoniumsulfatdosis (i.p. 15,8 mmol $\text{NH}_4\text{-N/kg}$) gegeben.

letale NH_3 -Injektion überlebten, die Schutzwirkung der L-Ascorbinsäure.

Zur weiteren Besprechung der in Tab. XIV stehenden Ergebnisse ist zu sagen, daß Arginin-Methyl-Ester möglicherweise durch eine Esterase im Gewebe gespalten werden kann und deshalb wirksam wird während dies beim Arginin-Äthyl-Ester offenbar nicht der Fall ist. Eine genauere Erklärung steht jedoch aus. Sicher scheint nur zu sein, daß Arginin nur in freier Form im Stoffwechsel aktiv werden und so seine antitoxische Wirkung bezüglich Ammoniak entfalten kann.

3. Bemerkungen zum Schutzeffekt von Ascorbinsäure

Über den relativ hohen Schutzeffekt der L-Ascorbinsäure gibt es auch keine genauen Vorstellungen. Da die Mitochondrien einen sehr hohen Gehalt von Ascorbinsäure haben, so kann man sich vorstellen, daß die Ascorbinsäure wegen ihres hohen Redoxpotentials einen stabilisierenden und damit schützenden Effekt auf die oxydativen metabolischen Vorgänge hat. Im übrigen wirkt Vitamin C wie bekannt entzündungs- und blutungshemmend, was durch die abdichtende Wirkung bei der Stimulierung der Bildung interzellulärer Kittsubstanzen sowie auch durch Abdichtung der Kapillarendothelien erklärt wird.

4. Harnstoffmessungen an Leberschnitten ammoniakintoxizierter Ratten bei Zugabe von Arginin, Citrullin und Ornithin

ROBERGE et al. (1969) untersuchen an Leberschnitten bei Ratten die Möglichkeit der Steigerung der Harnstoffsynthese. Die untersuchten Substanzen wurden in vivo gegeben, während die Harnstoffsynthese in vitro unter-

Substanzen, die je Ratte injiziert wurden	Milieu der Inkubation ohne NH_4 mit NH_4	Kapazität der Lebersynthese	% der Erhöhung dieser Kapazität
Kontrolle	26 ± 1.7	10	
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	46 ± 2.2	10	0
Arginin	44 ± 6	27	170
Arginin plus $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	82 ± 7	30	200
Citrullin	29 ± 3.0	19	90
Citrullin plus $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	43 ± 4.0	22	120
Ornithin	32 ± 5.0	18	80
Ornithin plus $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	61 ± 4.0	18	90

Tab. XVI (nach ROBERGE et al., 1969). Der Effekt einer Injektion in vivo von Arginin, Citrullin und Ornithin auf die Synthese von Harnstoff in vitro.

Fortsetzung der Legende S. 41

Fortsetzung der Legende zu Tab. XVI von S. 40:

Ammoniumsulfat wurde injiziert in einer Menge von 10,6 mmol $\text{NH}_4\text{-N/kg}$; die anderen Substanzen in 6 mmol/kg. Die ersten zwei Werte links und rechts in der ersten Kolonne sind mikroMol Harnstoff, synthetisiert je Gramm Leber in der Stunde. Sie sind die Mittelwerte aus 90 Bestimmungen von 18 Lebern; jede Leber diente zu 10 Bestimmungen, je 5 mit und ohne Ammoniak. Die übrigen Werte der ersten Kolonne sind jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung von 30 Bestimmungen aus 6 Lebern, wobei jede Leber wie vorstehend für 10 Bestimmungen verwendet wurde. Die Prozentsätze der Kapazitätserhöhung in der letzten Kolonne sind signifikant mit P kleiner 0,01 (über P siehe bei Tab. IX), ausgenommen die untersten Ziffer, für die gilt P kleiner als 0,05.

sucht wurden. Die Ratten erhielten teils eine i.p. Injektion von 10,6 mmol/kg Ammoniumsulfat und wurden bei Auftreten der Konvulsionen getötet, teils wurden sie 40 Minuten nach einer Injektion von 6 mmol/kg Aminosäuren getötet und schließlich bekam ein Teil der Ratten 30 Minuten nach einer Aminosäureninjektion in der genannten Stärke noch eine Ammoniumsulfatinjektion von 10,6 mmol/kg. Diese Tiere wurden weitere 10 Minuten danach getötet. Die Versuchsergebnisse zeigen, daß die Harnstoffsynthese bei Gabe von Arginin um das 2,7-fache, nämlich auf 27 μ mol steigt, was eine Steigerung von 170 % darstellt. Die Steigerungsrate der Harnstoffsynthese beträgt bei vorheriger Vergiftung bei Arginin 200 %, bei Citrullin 120 und bei Ornithin 90 %. Tab. XVII zeigt die Wirkung von Arginingabe in vivo auf die Harnstoffbildung in vitro bei normalen Ratten. Der Einfluß des Arginins steigt offenbar proportional zu seiner in vitro im Leberschnitt vorhandenen Quantität und ergibt deshalb bei Hinzufügung von 30, 60 und 90 μ mol Arginin einen Mehrgewinn an Harnstoff. von 81, 160 und 230 μ mol im Vergleich zur Harnstoffproduktion des nicht vorbehandelten Leberschnittes. Bei gleichzeitiger Zugabe von Ammoniak und Arginin ergibt sich nochmals ein Nettogewinn von z.B. 39 μ mol Harnstoff bei 30 μ mol Arginin und 39 Mikromol Harnstoff bei 30 Mikromol Arginin und NH_4Cl über den bei Einzelzufügung der Stoffe durch Addition zu berechnenden Wert hinaus.

5. Hormoneinfluß auf die Harnstoffproduktion bei Leberschnitten

Den Einfluß verschiedener Hormone auf die Harnstoffsynthese in vitro zeigt die folgende Tab. XVIII.

Konzentration von NH_4Cl und/oder Arginin (μmol)	μmol : Harnstoff synthetisiert / g Leber / Stunde			
	Substanzen, die dem Milieu der Inkubation zugegeben wurden.		Nettogewinn an Harnstoff	
	NH_4Cl	Arginin	Arginin + NH_4Cl	
30	25 ± 2.2	$106 \pm 11.0 (+81)$	151 ± 29.0	39
60	20 ± 2.4	$180 \pm 15.0 (+160)$	302 ± 35.0	115
90	44 ± 1.4	$274 \pm 20.0 (+230)$	494 ± 41.0	205

Tab. XVII (nach ROBERGE et al., 1969). Die Wirkung von Arginin auf die Harnstoffsynthese in vitro.

Die Zahlen der zweiten Kolumne sind die Werte der Kontrollversuche aus 30 Bestimmungen von 6 Lebern. Die in Klammern stehenden Werte der dritten Kolumne stellen den Mehrertrag an Harnstoff durch die verschiedenen exogenen Ammoniakkonzentration dar. Die Werte sind berechnet durch Subtraktion der Kontrollwerte.

Die in Klammer aufgeführten Werte der vierten Kolumne repräsentieren das Mehr an Harnstoff nach Zugabe von Arginin. Auch diese Werte sind erhalten nach Subtraktion der Kontrollwerte.

Hormone	Konzentration der Hormone je Versuch	Milieu der Inkubation	
		ohne NH_4Cl	mit NH_4Cl
Kontrolle	0	28 $\pm$ 2	42 $\pm$ 3
Arginin	90 μmol	274 $\pm$ 20	494 $\pm$ 41**
Insulin	16 internat. Einheiten (G.E.)	38 $\pm$ 3	52 $\pm$ 3***
Hydrocortison	250 μg	34 $\pm$ 2	53 $\pm$ 3***
Acetat des Kortisons	200 μg	30 $\pm$ 2	41 $\pm$ 2
Östrogen	1 mg	23 $\pm$ 4	39 $\pm$ 8
Thyroxin	1 mg	23 $\pm$ 5	38 $\pm$ 8
STH	1,3 μg	28 $\pm$ 2	44 $\pm$ 3
FSH	1 mg	27 $\pm$ 5	45 $\pm$ 8
LTH	90 G.E.	21 $\pm$ 2	37 $\pm$ 9
ICSH	50 μg	26 $\pm$ 5	37 $\pm$ 4
TSH	5 mg	30 $\pm$ 6	47 $\pm$ 5
ACTH	8 Einheiten	20 $\pm$ 2	27 $\pm$ 3**
Testosteron	10 mg	12 $\pm$ 2	30 $\pm$ 2**
Progesteron	10 mg	18 $\pm$ 3	29 $\pm$ 5**
Adrenalin	4 mg	2 $\pm$ 0,2	10 $\pm$ 3**
Noradrenalin	4 mg	4 $\pm$ 1,8	7 $\pm$ 4**

Tab. XVIII. Legende siehe S. 45

Legende zu Tab. XVIII von S. 44:
 Tab. XVIII (nach ROBERGE et al., 1969). Der Einfluß
 verschiedener Hormone auf die Harnstoffsynthese in vitro.
 Dieser wird angegeben durch die Anzahl umol des
 synthetisierten Harnstoffs je Gramm Leber je Stunde.
 Jedes Resultat repräsentiert einen Mittelwert mit
 Standardabweichung aus 30 Bestimmungen. Die mit **
 gekennzeichneten Werte unterscheiden sich signifikant
 von denen der Kontrollen mit P kleiner als 0,01.
 Gleichermassen unterscheiden sich die mit *** ge-
 kennzeichneten Werte signifikant von denen der
 Kontrollen mit P kleiner als 0,05.

Wie eigentlich auch nicht anders zu erwarten war, läßt sich durch die Hormone keine Steigerung der Harnstoffsynthese erreichen, wenn auch Hydrokortison und Insulin einen ganz leichten, durchaus positiven Einfluß nehmen. Dies erklärt sich aus der Einwirkung und Stimulierung der Gluconeogenese durch diese beiden Hormone. Adrenalin und Noradrenalin zeigen deutlich sehr stark hemmende Eigenschaften auf die Harnstoffsynthese in vitro. Hierbei spielt wohl sicher die Eigenschaft des Adrenalins eine Rolle, die Glycogenolyse in der Leber zu steigern und damit die Glucoseausschüttung aus der Leber zu bewirken.

6. Zeitliche Abhängigkeit der Argininschutzwirkung bei akuter Ammoniakvergiftung

GREENSTEIN et al. (1956) beschäftigen sich mit der Verhinderung von Ammoniaktoxizität durch Arginin und verwandte Komponenten. Der LD_{50} -Wert für Ratten bei Ammoniumacetat lag bei $8,2 \pm 0,8$ mmol/kg, die $LD_{99,9}$ bei $10,8 \pm 0,2$. Der Überlebensschutz bei einer $LD_{99,9}$ -Dosis von Ammoniumacetat variiert mit dem Zeitpunkt der Gabe von Arginin. Fast 50-prozentiger Schutz wird bei gleichzeitiger Gabe erreicht, 100%-iger Schutz wird erzielt, wenn ein bis eineinhalb Stunden vorher Arginin gegeben wird. Siehe dazu Abb. 11.

7. Schutzwirkung unterschiedlicher Substanzen gegen Ammoniakintoxikation

Eine Aufstellung über die zur Verhinderung der Ammoniakintoxikation bei Ratten untersuchten Stoffe gibt folgende Tabelle IXX. Eine komplette Schutzwirkung

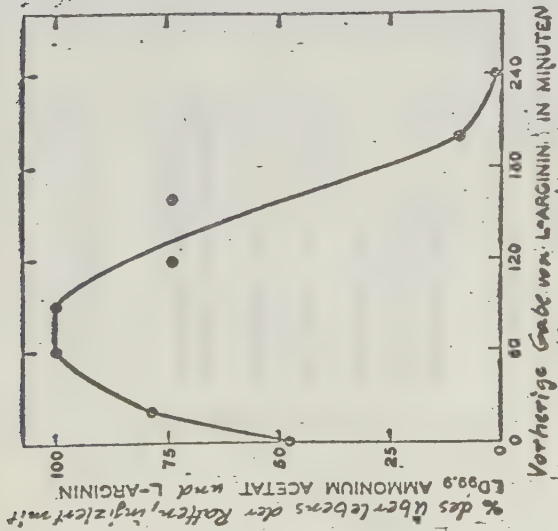


Abb. 11 (nach GREENSTEIN et al., 1956). Der Schutzeffekt von 2 mmol L-Arginin-HCl/kg i.p. bei Ratten in verschiedenem zeitlichen Abstand vor einer LD 99,9-Dosis einer wäßrigen i.p. gegebenen Ammoniumazetatlösung. Jeder Punkt wurde bestimmt mit mindestens 10 Ratten.

Angewandte Substanz	Anzahl der Tiere	Dosis mmol./kg Gewicht	Zeitintervall min.	% Überlebende
L-Arginin, HCl	20	8	60	100
	20	4	60	100
	15	2	60	94
	15	1.5	60	60
	21	1	60	0
D-Arginin HCl	20	8	60	30
	10	8	120	20
	20	4	60	10
L-Ornithin HCl	20	8	60	100
	20	4	60	95
	20	2	60	35
D-Ornithin HCl	20	8	60	20
	20	4	60	5
L-Citrullin	35	8	60	97
	20	4	60	70
	20	8	60	55
	10	4	60	10
L-Arginin methyl ester, HCl	20	4	60	95
D-Arginin methyl ester, HCl	10	2	60	10
	8	2	30	12

Fortsetzung der Tab. IXX S. 49

Fortsetzung der Tab. IXX von S. 48:

α-Keto-β-guanidovaleriansäure	10	8	30	40
	15	4	30	40
	10	8	120	30
	13	6	60	30
	20	4	60	25
	10	2	60	0
	5	4	0	0
L-α-Chlor -β-guanidovaleriansäure	15	4-8	60	0
D-α-Chlor -β-guanidovaleriansäure	15	4-8	60	0
L-Argininsäure	18	4-12	60	11
α-Acetyl-L-arginin	70	2-12	0-60	0
α-Acetyl-D-arginin	30	4-12	60	0
α-Acetyl-L-ornithin	11	12	60	71
	21	8	60	33
	10	10	60	20
	10	4	60	0
	5	20	60	0
α-Acetyl-D-ornithin	20	4-8	60	0
β-Acetyl-L-ornithin	20	4-8	60	0

Tab. IXX (nach GREENSTEIN et al., 1956). Die Wirkung verschiedener Komponenten bei vorheriger Gabe auf die Giftwirkung einer LD-99,9-Dosis von Ammoniumazetat bei Ratten.

gegen die intraperitoneale Injektion einer LD_{99,9} von Ammoniumacetat für Ratten, die 24 Stunden gehungert haben, erreicht man mit L-Arginin-HCl 60 Minuten vor der Vergiftung bei Gabe von 2 mmol/kg Körpergewicht. Einen vergleichbar guten Schutz haben L-Citrullin und L-Ornithin-HCl bei 8 mmol/kg Körpergewicht.

Mit L-Arginin-Methyl-Ester-HCl, der zu einem pH von 7,0 neutralisiert war, erreichte man nahezu einen vollkommenen Schutz bei 4 mmol/kg Körpergewicht. Das Überleben einiger, aber nicht aller Tiere konnte erreicht werden durch Gabe von D-Isomeren von Arginin-HCl, Citrullin, Ornithin-HCl und Arginin-Methyl-Ester-HCl sowie von alpha-Keto-delta-Guanidino-Valerian-Säure und alpha-Acetyl-L-Ornithin. Kein Überleben der Ratten konnte durch die Schutzgabe von Acetyl-L- und -D-Arginin, alpha-Acetyl-D-Ornithin, delta-Acetyl-L-Ornithin und die L-Formen von Lysin, Homocitrullin und Homoarginin erreicht werden. Die letzteren Stoffe können offenbar nicht effektiv am Harnstoffzyklus teilnehmen.

8. Die Bedeutung der Kombination von Schutzstoffen

WINITZ et al. (1956) zeigen aufbauend auf den zuletzt genannten Versuchen, daß der Kombination von Schutzstoffen größte Bedeutung beizumessen ist. Ratten, die eine Stunde vor einer LD_{99,9}-Dosis von Ammoniumacetat einen Argininschutz von 1 mmol/kg Körpergewicht erhalten, sterben trotzdem alle, während bei einer Dosis von 1,5 mmol/kg von L-Arginin-HCl etwa 60 % der Tiere überleben. Bei Kombinationsbehandlung einer intraperitonealen Injektion von 1 mmol/kg Körpergewicht L-Arginin, das also zur Entfaltung einer kompletten Schutzwirkung nicht ausreicht, mit anderen Stoffen, bei denen eine

Schutzwirkung bisher nicht nachgewiesen werden konnte, wie alpha-Keto-Glutarat z.B. wird dennoch ein 100%-iges Überleben der eine Stunde später mit einer LD_{99,9}-Dosis von Ammoniumacetat intoxikierten Ratten erreicht. Die Versuchsergebnisse finden sich in Tabelle XX. Keiner der angewandten Stoffe kann in dieser Konzentration allein eine Ratte vor dem Tod bei intraperitonealer Injektion einer LD_{99,9}-Dosis von Ammoniumacetat schützen, wohl aber in Kombination miteinander. Alle Tiere überlebten, wenn sie mit 1 mmol L-Arginin-HCl/kg Körpergewicht und 4 mmol/kg Körpergewicht Glutamat, α -Keto-Glutarat oder Glucose geschützt wurden. Asparaginsäure und ihre Derivate waren weniger effektiv in dieser Verbindung. Eine größere Schutzwirkung konnte auch nicht durch Ersetzen von Arginin durch L-Ornithin in äquivalenter Menge erreicht werden. Diejenigen Mischungen, die einen 100%-ig effektiven Schutz geben, reduzieren gemeinsam den Blutammoniakspiegel bei den überlebenden Tieren zum normalen Niveau.

9. Beweis der Argininschutzwirkung durch Harnstoffproduktion

Die Blut-NH₃-N-Werte liegen bei der normalen Ratte bei 0,3 μ mol/ml, die Harnstoffstickstoffwerte liegen bei 4,9 μ mol/ml. Nach intraperitonealer LD_{99,9}-Dosis von Ammoniumacetat sterben die Tiere mit Werten von 8,0 bzw. 5,7 μ mol/ml. Tiere, die durch eine vorherige Injektion von Arginin geschützt waren, boten normale Blutammoniakwerte, jedoch erhöhte Blutharnstoffwerte. Siehe dazu Tabelle XXI.

(nach WINITZ et al., 1956).

Verwendete Mischung (Gefügt von einer LD ₅₀ -Dosis von Ammonium- azetat)	Über- lebende	Blutspiegel			
		Überlebende		Gestorbene	
		NH ₃ N	Stoff N	NH ₃ N	Stoff N
	%	mmol./ ml.	mmol./ ml.	mmol./ ml.	mmol./ ml.
1.0 mmol. L-arginin. HCl + 4 mmol. <i>bi-Natrium</i> α-ketoglutarat	100	0.35	14.1	—	—
1.0 mmol. L-arginin. HCl + 4 mmol. <i>mono-Natrium</i> L-glutamat	100	0.7	19.4	—	—
1.0 mmol. L-arginin. HCl + 4 mmol. Glucose	100	0.6	13.2	—	—
1.0 mmol. L-arginin. HCl + 4 mmol. <i>Natriumchlorid</i>	65	0.9	12.2	5.5	9.0
1.0 mmol. L-arginin. HCl + 4 mmol. <i>Natriumacetat</i>	50	0.6	15.6	5.0	8.4
0.5 mmol. L-arginin. HCl + 2 mmol. <i>bi-Natrium</i> α-ketoglutarat	25	0.7	10.4	5.2	7.5
0.5 mmol. L-arginin. HCl + 4 mmol. <i>mono-Natrium</i> L-glutamat	100	0.8	14.4	—	—

Fortsetzung von Tab. XX S. 53

Fortsetzung der Tab. XX von S. 152:

0.5 mmol L-arginin HCl + 2 mmol mg/ml <i>Na-tris</i> -L-glutamat.	100	0.8	14.9	—	—
mmol <i>Na-tris</i> -chlorid					
1.0 mmol L-ornithin HCl + 4	0	—	—	6.3	6.8
mmol <i>6</i> - <i>Na-tris</i> - α -ketoglutarat					
1.0 mmol L-ornithin HCl + 4	0	—	—	5.9	5.9
mmol <i>Na-tris</i> -chlorid					

Tab. XX (nach WINITZ et al., 1956). Der Effekt einer Kombination von L-Arginin-HCl in bei alleiniger Gabe nicht schützender Dosierung zusammen mit anderen nicht schützenden Komponenten auf die Toxizität von Ammoniumazetat bei der Ratte.

Die Ratten erhielten die beschriebenen Mischungen durch intraperitoneale Injektion in mmol/kg Körpergewicht. Genau eine Stunde später bekamen sie eine LD-99,9-Dosis von Ammoniumazetat. Sie starben entweder 12-30 Minuten später oder wurden bei Überleben eine Stunde nach Ammoniakgabe getötet.

Ammonium acetat, L-Arginin .HCl mmol./kg.	NH ₃ -N µmol./ml.	Harnstoff-N µmol./ml.	Anmerkung
0	0.3	4.9	Normale Tiere
0	1	6.6	Normale Tiere
0	4	10.0	Normale Tiere
LD ₅₀ : 0	8.1	5.7	Alle starben
LD ₅₀ : 1	7.9	9.0	Alle starben
LD ₅₀ : 4	0.7	18.3	Alle überlebten

Tab. XXI (nach WINITZ et al., 1956). NH₃-N- und Harnstoff-N-Blutspiegel beim protektiven Effekt von L-Arginin gegen LD-99,9-Dosis Ammoniumazetat. Gruppen von 3-10 Ratten bekamen intraperitoneale Injektionen von 2,5 ml wässriger oder L-Arginin-HCl-Lösung und eine Stunde darauf wiederum entweder 2,5 ml Wasser oder LD-99,9 Ammoniumazetatlösung. Das Blut wurde im Todesfall aus dem Herzen gewonnen durch Punktion oder durch Tötung. Die Ammoniakspiegel stimmten zu + 10 % und die Harnstoffspiegel zu - 15 % überein. Die vergifteten Tiere starben entweder innerhalb von 30 Minuten oder waren bei der Tötung eine Stunde nach Vergiftung munter und aktiv. Auch die Kontrolltiere wurden eine Stunde später getötet.

10. Gewebeverteilung von Ammoniak, Arginin, Citrullin und Harnstoff bei normalen und bei ammoniakintoxikierten Ratten

ROBERGE et al. (1969) untersuchen die Verteilung von Ammoniak, Arginin, Citrullin und Harnstoff in Blut, Gehirn, Leber, Muskulatur, Pankreas und der Niere von normalen und von ammoniakintoxikierten Ratten. Die eine Hälfte der Versuchsgruppe wird intraperitoneal mit 6 mmol/kg Körpergewicht Arginin 30 Minuten vor der Bestimmung oder vor der Vergiftung mit NH_3 versehen. Die drei verschiedenen Ammoniumsalze Ammonium-Sulfat, -Bikarbonat und -Phosphat werden in einer letalen Konzentration von 10,6 mmol Ammoniakstickstoff je kg Körpergewicht gegeben. Die Konvulsionen treten im Mittel 5, 8 und 11 Minuten danach auf. Ebenso lang läßt man die genannten Ammoniumsalze auf die geschützten Ratten einwirken. Die Ergebnisse finden sich in den Tabellen XXII-XXV. Bei intraperitonealer Ammoniak-injektion verteilt sich das Ammoniak schnell in den Geweben. Im Gehirn findet man das 46-fache an Ammoniak gegenüber der unbehandelten Ratte. Es zeigt sich, daß sich das Ammoniak im Gehirn in gleicher Konzentration wie im anderen Gewebe findet. Jedoch sind die Konsequenzen für die Gewebefunktion durch die Empfindlichkeit neurologischer Strukturen ganz andere als z. B. im Muskelgewebe. Bei der intraperitonealen Gabe von Arginin findet sich dieses doch vorzugsweise im Muskel und in der Niere wieder. Nur zu 3 % geht es in das Gehirn. Die Ergebnisse von oben zeigen eine beträchtliche Erhöhung der Harnstoffkonzentration in den verschiedenen Geweben. Durch die Hydrolyse des Arginins im Harnstoffzyklus entsteht das Ornithin, das durch NH_3 -Einbau zum Citrullin wird. Hier sind die gemessenen Citrullinwerte kräftig ge-

Die verschiedenen Gewebe		normale Ratten	Ratten, intoxiciert mit NH_4SCN		NH_4SCN
	- Arg. + Arg.		(NH_4SCN)	(NH_4SCN)	
Blut	0.95 $\pm$ 0.00 ¹ + Arg. 0.93 $\pm$ 0.04	78 $\pm$ 2.7 (04) 62 $\pm$ 8.0	127 $\pm$ 5 53 $\pm$ 3 (-40%)	87 $\pm$ 3.4 60 $\pm$ 8.0	
Gehirn	2.1 $\pm$ 0.4 + Arg. 2.8 $\pm$ 0.3	141 $\pm$ 15 (130) 84 $\pm$ 8	107 $\pm$ 16 68 $\pm$ 15 (-40%)	177 $\pm$ 11 102 $\pm$ 14	
Leber	87 $\pm$ 11 + Arg. 63 $\pm$ 9	241 $\pm$ 25 (232) 127 $\pm$ 7	234 $\pm$ 24 105 $\pm$ 18 (-50%)	303 $\pm$ 89 140 $\pm$ 26	
Muskel	108 $\pm$ 10 + Arg. 107 $\pm$ 0	241 $\pm$ 41 (125) 153 $\pm$ 10	173 $\pm$ 8 143 $\pm$ 10 (-30%)	284 $\pm$ 28 150 $\pm$ 10	
Pankreas	25 $\pm$ 6 + Arg. 60 $\pm$ 6	326 $\pm$ 63 (304) 208 $\pm$ 14	344 $\pm$ 21 341 $\pm$ 41 (0%)	508 $\pm$ 77 404 $\pm$ 60	
Niere	90 $\pm$ 15 + Arg. 131 $\pm$ 13	303 $\pm$ 10 (242) 243 $\pm$ 41	365 $\pm$ 14 331 $\pm$ 25 (0%)	337 $\pm$ 17 300 $\pm$ 31	

Tab. XXII (nach ROBERGE et al., 1969).
Die Verteilung des Ammoniaks in verschiedenen Geweben bei der normalen Ratte und bei der unter Argininschutz intoxizierten Ratte.

Fortsetzung der Legende S. 57

Fortsetzung der Legende von Tab. XXII von S. 56:

- Arg. bedeutet, daß die Ratten keine Injektion Arginin erhielten, + Arg. bedeutet, daß sie eine Arginininjektion von 6 mmol erhielten, je nachdem mit oder ohne Ammoniumsalzinjektion.

Die Werte der ersten Kolumne sind die Mittelwerte mit Standardabweichung von 6 Tieren. Sie sind ausgedrückt in μmol Ammoniak per g frischen Gewebes oder per ml Blut.

Die Werte in Klammer bei der zweiten Kolumne geben die Nettoerhöhung des Ammoniak in μg wieder. Sie sind ein Mittelwert aus allen drei verwendeten Ammoniumsalzen.

Die Werte in Klammer der dritten Kolumne geben die prozentuale Ammoniakerniedrigung im Gewebe ammoniakintoxizierter Ratten nach Argininschutz an.

Diese Zahlen sind ein Mittelwert aller drei Ammoniumsalze.

Die verschie- normale denen Gewebe Ratten		Ratten, intoxiziert mit (NH ₄) ₂ SO ₄		Ratten, intoxiziert mit (NH ₄) ₂ PO ₄		NH ₄ HCO ₃	
Blut	- Arg. 29 ± 1,5 + Arg. 510 ± 31 (481)	27 ± 3 450 ± 39	25 ± 8 410 ± 39 (-20%)	32 ± 6 430 ± 39		32 ± 6 430 ± 39	
Gehirn	- Arg. 81 ± 6 + Arg. 258 ± 6 (177)	64 ± 3 224 ± 7	43 ± 6 218 ± 13 (-10%)	102 ± 6 252 ± 53		102 ± 6 252 ± 53	
Leber	- Arg. 80 ± 19 + Arg. 330 ± 13 (247)	81 ± 8 209 ± 4	71 ± 4 230 ± 32 (-30%)	126 ± 24 230 ± 29		126 ± 24 230 ± 29	
Muskel	- Arg. 162 ± 23 + Arg. 942 ± 50 (790)	131 ± 9 819 ± 117	120 ± 18 919 ± 43 (-5%)	126 ± 11 901 ± 44		126 ± 11 901 ± 44	
Pankreas	- Arg. 190 ± 28 + Arg. 2513 ± 159 (2323)	158 ± 17 1837 ± 196	120 ± 12 2229 ± 384 (-12%)	134 ± 18 1046 ± 212		134 ± 18 1046 ± 212	
Niere	- Arg. 694 ± 60 + Arg. 1992 ± 138 (1800)	409 ± 27 1038 ± 159	500 ± 71 1882 ± 250 (-5%)	423 ± 40 1830 ± 147		423 ± 40 1830 ± 147	

Tab. XXIII (nach ROBERGE et al., 1969).
Die Verteilung des Arginin in verschiedenen Geweben bei normalen Ratten und bei solchen mit Ammoniakintoxikation, die mit Arginin geschützt waren. Bezüglich - Arg. und auch der ersten Kolonne siehe Tab. XXII.
Die Ziffern in Klammer bei der ersten Kolonne geben die Nettovermehrung des Arginin in µg im Gewebe an. Die Werte in Klammer in der dritten Kolonne geben die prozentuale Verminderung des Arginin an bei den arginin-geschützten Ratten mit und ohne Ammoniakintoxikation. Sie stellen einen Mittelwert aller drei Ammoniumsals dar.

Die verschiede- nen Gewebe		Normale Ratten	Ratten infiziert mit (NH ₄) ₂ SO ₄	Ratten infiziert mit (NH ₄) ₂ HPO ₄	NH ₄ HCO ₃
Blut	-Arg.	13 ± 3	17 ± 3	21 ± 3	22 ± 5
	+Arg.	12 ± 4	30 ± 7	33 ± 1 (200%)	38 ± 5
Gehirn	-Arg.	38 ± 3	41 ± 3	30 ± 5	35 ± 4
	+Arg.	31 ± 5	52 ± 8	53 ± 5 (70%)	50 ± 8
Leber	-Arg.	85 ± 4	98 ± 5	90 ± 5	91 ± 15
	+Arg.	87 ± 6	234 ± 24	331 ± 63 (200%)	310 ± 34
Muskel	-Arg.	62 ± 5	80 ± 6	78 ± 6	82 ± 13
	+Arg.	62 ± 6	131 ± 11	120 ± 6 (100%)	136 ± 11
Antihyal	-Arg.	142 ± 12	272 ± 17	259 ± 11	253 ± 25
	+Arg.	148 ± 14	418 ± 15	363 ± 26 (105%)	421 ± 62
Niere	-Arg.	91 ± 4	124 ± 19	90 ± 6	125 ± 10
	+Arg.	103 ± 14	177 ± 17	143 ± 6 (80%)	146 ± 15

Tab. XXIV (nach ROBERGE et al., 1969).

Die Verteilung von Zitrullin im Gewebe normaler Ratten und solcher mit Ammoniakintoxikation, die Argininschutz erhalten hatten.

Betreffend - Arg. und der ersten Kolumne siehe

Legende von Tab. XXII.

Die Prozentzahlen in Klammer in der vierten Kolumne geben die Steigerung des Zitrullingehalts gegenüber normalem Rattengewebe an. Sie stellen einen Mittelwert der drei verwandten Salze dar.

Die verschiedenen Gewebe	Normale Ratten	Ratten, intoxiziert mit	
		(NH ₂) ₂ SO ₄	(NH ₂) ₂ H ₂ SO ₄
Blut	- Avg.	280 ± 13	292 ± 50
	+ Avg.	400 ± 22 (104)	712 ± 81 (307)
Gehirn	- Avg.	181 ± 12	190 ± 32
	+ Avg.	301 ± 12 (120)	352 ± 17 (84)
Leber	- Avg.	107 ± 30	331 ± 38
	+ Avg.	404 ± 30 (297)	898 ± 67 (328)
Muskul.	- Avg.	210 ± 31	276 ± 33
	+ Avg.	482 ± 25 (236)	633 ± 30 (280)
Pankreas	- Avg.	209 ± 10	291 ± 17
	+ Avg.	469 ± 52 (190)	606 ± 35
Niere	- Avg.	1422 ± 104	1768 ± 100
	+ Avg.	2801 ± 202 (470)	2503 ± 170
			2213 ± 175 (140)
			1680 ± 123
			2704 ± 297

Tab. XXV (nach ROBERGE et al., 1969). Die Verteilung des Harnstoffs in verschiedenen Geweben bei normalen Ratten und arginineschützten Ratten bei induzierter Ammoniakintoxikation. Bezüglich -Arg. und die erste Kolonne siehe Tab. XXII. Die Werte in Klammer der ersten Kolonne geben die Nettovermehrung des Harnstoffs in µg im Vergleich zum normalen Rattengewebe an. Die Werte in Klammer der dritten Kolonne geben die Nettozunahme des Harnstoffs in mikrog an bei den arginineschützten Ratten mit und ohne Ammoniakintoxikation. Sie sind der Mittelwert für die 3 verwendeten Salze.

steigert. Der Schutzeffekt des Arginins ist die Hydrolyse, die vor allen Dingen in der Leber stattfindet. Dadurch vermindert sich auch sehr schnell der Gehalt an Arginin in allen Geweben, wie Tab. XXIII zeigt. Das entstehende Ornithin führt zu einer starken Bildung von Citrullin, das dann, wenn es in der Leber nicht schnell genug verbraucht wird, durch das Blut in die übrigen Gewebe gelangt.

11. Bemerkung zur Hyperammoniämie bei Äthernarkose

HERRMANN (1970) konnte eine bei Ratten durch Äthernarkose erzeugte Hyperammoniämie durch Infusion von Ornithin-Aspartat völlig unterdrücken.

12. Indirekte Harnstoffwechselsteigerung durch N-Acetyl- und N-Carbamyl-Derivate der Glutamin- und Asparaginsäure

CHIOSA et al. (1965) untersuchen an mit intraperitonealer Gabe von LD₇₀₋₉₀ mit 560-580 mg/kg Körpergewicht NH₄Cl vergifteten Mäusen die Schutzwirkung von N-Acetyl- und N-Carbamyl-Derivaten der Glutamin- und Asparaginsäure. Eine signifikant deutliche Schutzwirkung konnte durch die Gabe von 5mmol/kg N-Acetyl-Glutamat, 6mmol/kg N-Acetyl-Aspartat, 5 mmol/kg N-Carbamyl-Glutamat oder 6 mmol/kg N-Carbamyl-Aspartat erreicht werden. Die Schutzwirkung wird einer indirekten Steigerung des Harnstoffwechsels zugeschrieben.

13. Erhöhte Toleranz für Kobaltbestrahlung mit Eiweißzerfalls-Ammoniakintoxikation durch Urease-Antikörper

In der Zeitschrift "Selecta" (Anonymus 7) wird 1967 über Ureaseimpfungen an Kaninchen berichtet, wobei dann die dabei gebildeten Antikörper Mäusen eingespritzt wurden. Diese Mäuse sollen daraufhin Kobaltbestrah-

lung besser ertragen haben. Die Sterblichkeit sei von 80 auf 30 % gesunken. Die Erklärung wird darin gesucht, daß bei der Kobaltbestrahlung viel Protein zerstört wird und es somit zu einer metabolischen Ammoniakvergiftung käme. Da die Urease jedoch nicht im tierischen Organismus vorkommt, wohl aber in Bakterien, und deshalb z. B. im Darm der Tiere die Hydrolyse des Harnstoffs zu Ammoniak bewirkt, so könnte es möglich sein, daß der Ureaseimpfstoff nach Ausscheidung ins Darmlumen dort seine Wirksamkeit entfaltet.

IV. Kapitel

Ammoniak bei Leberkrankheiten

1. Pathophysiologische Vorbemerkungen über die Leber als Zentralorgan der Ammoniak-entgiftung

Die Leber ist das zentrale Organ der Ammoniak-entgiftung im Körper. Bei einer Beeinträchtigung der Leberfunktion durch schweren Leberzellzerfall mit vermindertem Vorhandensein von Enzymen und Substraten für die Ammoniakverwertung oder bei portocavalem Shunt bei Zirrhose, chirurgischer Behandlung oder extrahepatisch-portalem Block mit einer funktionell vaskulären Ausschaltung des Leberparenchyms kommt es zu einer akuten oder chronischen Ammoniakvergiftung, die sich bei Insuffizienz der Entgiftungsvorgänge zum hepatischen Koma mit dem Tod als Abschluß steigert. Chronische Vergiftungen wie z.B. bei der Eckschen Fistel führen zu irreversiblen Funktionspsychosen, genereller Encephalopathie. Im Fall des akuten Komas oder des Präkomas, die ja überwunden werden können, handelt es sich aus psychiatrisch-neurologischer Sicht um Durchgangssyndrome (reversible Encephalopathie). Auf die Einwirkungen des Ammoniaks auf das Gehirn und die Psyche wird im nächsten Kapitel näher eingegangen. (SHERLOCK 1958, REINELT et al., 1969, MÜTING et al., 1970, KLINE et al., 1969, LABBY et al., 1964, GROSSMAN 1958, MC DERMOTT et al., 1954).

2. Disponierende Faktoren für das Leberkoma

Der auslösende Faktor zur Inkompensation, zum hepatischen Koma, wird desto stärker wirksam, je labiler das metaboli-

sche Gleichgewicht der eingeschränkten Leberfunktion ist. Häufig sind gastrointestinale Blutungen, gewöhnlich von Ösophagusvarizen aber auch von Gastritis und Duodenalulzera. Der bei Blutungen folgende Schock und die Anämie und Hypoxie führen rasch zu einer Verschlechterung der Blutversorgung der Leber und des Gehirns. Chirurgische Patienten vertragen sehr schlecht Ammoniumchlorid, Azetazolamide und Chlorothiazide durch ihren Effekt auf den Ammoniummetabolismus des Gewebes und die Hypokaliämie bei Gabe von Thiaziden. Gleichermäßen wirkt sich Protein im Darm aus, das entweder aus der Nahrung oder von intestinaler Blutung stammen kann. Sedativa und Narkotika wie Paraldehyde, Chloralhydrat oder Barbiturate sind sehr gefährlich bei schwer dekompensierter Leberfunktion. Die Agitiertheit präkomatöser Patienten gehört zum funktionellen Durchgangssyndrom des Präkomas und sollte deshalb nicht mit Sedativa gedämpft werden. Hyponatriämie und Hypokaliämie bestehen oft zusammen mit Aszites. Bei Parazentese kann der starke Eiweißverlust zur Auslösung des Koma hepaticum führen (REINELT et al., 1969).

3. Blutammoniak und Durchgangssyndrom (reversible Enzephalopathie) bei Zirrhose

Schwere Infektionen, wie insbesondere Bakteriämie als Folge von Pneumonie oder Pyelonephritis führen häufig zu einem Koma hepaticum. Chirurgische Eingriffe sollten wegen ihrer komadisponierenden Wirkung durch Proteinzerfall, Schock, Hypnotika und Anästhetika und evt. Elektrolytstörung bei Patienten mit Leberinsuffizienz nur unter strengster Indikation vorgenommen werden.

Selbst Leberbiopsien wirken sich schon komadisponierend

aus, wenn die Ammoniakentgiftungsfunktion stark eingeschränkt ist.

Eine Übersicht über die auslösenden Faktoren geben die Tab. XXVI und XXVII (LABBY et al., 1964).

LABBY et al. (1964) zeigen in Abb. 12, daß die arteriellen Blutammoniakwerte bei zirrhotischen Patienten mit Enzephalopathie, also mit den Zeichen des Durchgangssyndroms durch Vergiftung, oberhalb des Normalwertes von 80 $\mu\text{g NH}_3$ -Stickstoff je 100 ml liegen.

4. Abhängigkeit der Ammoniaktoxizität von der allgemeinen Stoffwechselsituation am Beispiel des Durchgangssyndroms bei Zirrhose

Daß ein erhöhter Ammoniakspiegel mit völlig verschiedenem klinischen Bild verbunden sein kann mit der großen Spannweite von nichtauffälligen Patienten bis zum komatösen zeigt Abb. 13.

Die hier gezeigten Ergebnisse stehen jedoch keineswegs im Widerspruch zu Gesagtem: Eine kleine Einschränkung ist jedoch zu machen. Erfahrungsgemäß werden in der Klinik die ersten kleineren psychischen Störungen des Durchgangssyndroms wenig beachtet und nicht erkannt, sodaß man annehmen darf, daß auch in den ersten beiden Tagen der absolute psychische Normalzustand nicht vorhanden war. Die Patienten sind gewöhnlich kooperativ, angenehme Leute, sodaß die pathologische Komponente ihrer Euphorie oder auch ihr Desinteresse für die Familie leicht übersehen werden können. Die gezeigten Werte weisen in den ersten drei Tagen eine ziemlich große Diskrepanz auf zwischen arteriellem und venösem Ammoniakwert. Bei einem Hämoglobinwert von 13 g% und Hämatemesis und der daraus folgenden intestinalen Ammoniakintoxikation befindet sich der Organismus in einem kompensierten Zustand. Die große arterio-venöse Differenz weist darauf hin, daß das Gewebe und insbeson-

Krankheit	Anzahl der Fälle	Anzahl der Fälle von Koma
Zirrhose.....	114	167
Alkohol.....	103	152
Posthepatitische.....	4	6
Biliär.....	2	3
Hemochromatosis.....	1	2
Post-Thorotrast®.....	1	1
unbekannt.....	3	3
Vena porta Thrombosis (Zirrhose).....	1	3
Schwere Hepatitis.....	8	8
Total.....	183	178

Tab. XXVI (nach LABBY et al., 1964). Krankheiten, verbunden mit Koma hepaticum (August 1958- Februar 1962).

Grund	Fälle von Koma	
	Anzahl	%
Gastrointestinale Blutung.....	61	37
Ösophagusvarizen.....	85	
Mit Thrombosis d. portacavalshunt... 1		
Mit Pylephlebitis..... 8		
Magen oder Duodenal ulcer.....	2	
Gastritis.....	2	
Mit Pylephlebitis..... 1		
Lage unbekannt.....	22	
Mit schweren Leberinsuffizienz. 7		
Hepatische Insuffizienz.....	82	19
Diuretika.....	28	17
Plus abdominal. Paracentesis..... 2		
Infektion.....	17	10
Abdominal. Paracentesis.....	2	1
Excessive Protein ingestion.....	1	
Uremie.....	1	2
Pylephlebitis.....	1	
Postportacaval Anastomosis.....	1	
Unbekannt.....	23	14
Total.....	167	100

Tab. XXVII (nach LABBY et al., 1964).
 Auslösende Ursachen in 167 Koma hepaticum Fällen
 bei zirrhotischen Patienten (August 1958 - Februar 1962).

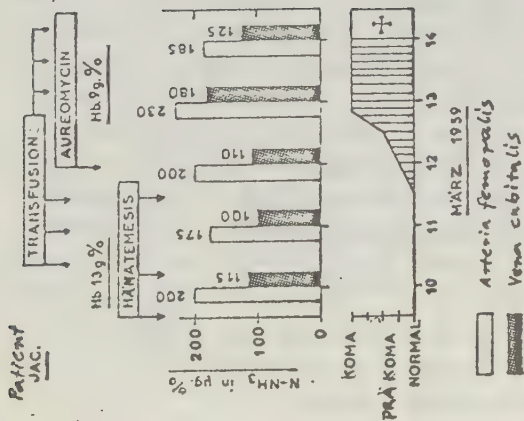


Abb. 15 (nach LABBY et al., 1964).
Korrelation zwischen Blutammoniakspiegel und
neurologischem Status bei einem zirrhotischen
Patienten mit tödlichem Ausgang nach Hämatemesis.
Terminale Erhöhung der venösen Blutammoniakkonzentration.

dere hier die Muskulatur einen großen Teil des wohl schubweise jeweils nach den verschiedenen Blutungen anfallenden Ammoniaks bis zur Verarbeitung durch die Leber speichern kann. Am vierten Tag ist es jedoch endgültig zur Dekompensation gekommen durch weitere Blutungen, wobei jetzt die Lebertätigkeit durch den niedrigen Hämoglobinspiegel entscheidend beeinträchtigt ist. Die Blutammoniakwerte dürfen deshalb nicht zu primitiv nur als in Körperflüssigkeiten befindliches Gift betrachtet werden, sondern sie müssen immer in ihrem periodischen Verlauf auch als Indikatoren einer komplizierten Stoffwechselgeschichte gesehen werden.

5. Beeinflussung des hepatischen Präkomas durch den Hämoglobingehalt

Das in Abb. 14 gebrachte Beispiel zeigt, wie durch Bluttransfusion sich die Blutammoniakwerte normalisieren können. Zunächst erscheint es auffällig, daß auch am vierten Tag der Messung, bei dem praktisch Normalwerte des Blutammoniaks vorhanden sind, sich nach diesen Angaben der Patient noch im leichteren Koma befindet, während er am Tag darauf bei nur ganz geringfügig besseren Werten sich in einem klinisch schon sehr viel besseren Zustand befindet, nämlich nach den Angaben nur noch im Präkoma. Die gemachten Angaben lassen jedoch eine Klärung auch hier ohne weiteres zu. Durch die Verbesserung des Blutgehaltes kann sich die Stoffwechselsituation wieder dem Normalen nähern. Die Entgleisung des Stoffwechsels kann nur langsam rückgängig gemacht werden: Hierbei ist zu bedenken, daß wegen des niedrigen Hämoglobingehalts von 11 g% die am 4. und 5. Tag gewonnenen Ammoniakwerte noch als relativ hoch angesehen werden müssen.

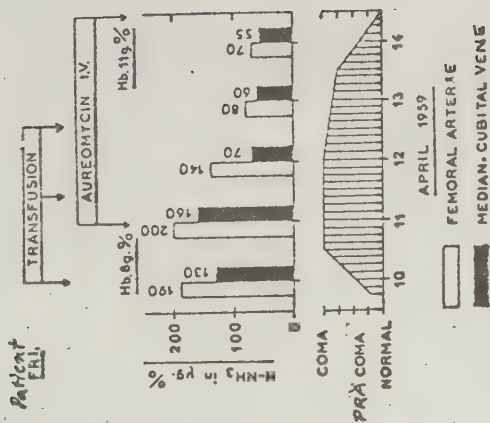


Abb. 14 (nach LABBY et al., 1964).
Koma bei einem zirrhotischen Patienten auch
nach Erniedrigung der Ammoniakwerte.

6. Ammoniaktoleranztests bei dreimal verschiedenem Bluthämoglobingehalt eines zirrhotischen Patienten

Wie sehr Unterschiede im Hämoglobingehalt des Blutes, die ja oft bei zirrhotischen Patienten durch innere Blutungen bedingt sind, verbunden sind mit einer bei niedrigem Hämoglobin stark dekompensierten Stoffwechselsituation, zeigt Abb. 15, wo ein oral durchgeführter Ammoniumtoleranztest mit fünf Gramm Ammoniumacetat und einem Hämoglobingehalt von 8 g% den Patienten vom präkomatösen Zustand ins Koma brachte, während derselbe Test bei 13g% Hämoglobin ohne klinische Verschlechterung vertragen würde.

7. Beurteilung der allgemeinen Stoffwechselsituation durch den Ammoniumtoleranztest

Der Ammoniumtoleranztest zeigt oft durch eine beträchtliche arteriovenöse Differenz das Bestehen eines Shunts des portalen Blutes bei Zirrhose an, entweder durch portocavale Anastomose oder durch interne Anastomosen der portalen hepatischen Venen. Siehe hierzu Abb. 16. Jedoch sind bei den etwas variablen Ergebnissen des Ammoniaktoleranztestes, wie sie Abb. 17 zeigt, auch gewisse Rückschlüsse auf die oben diskutierte allgemeine Stoffwechselsituation möglich. Die Größe der arteriovenösen Differenz zeigt die Aufnahmefähigkeit des Gewebes und hierbei insbesondere der Muskulatur als Depot für Ammoniak an, die im letzten Beispiel von Abb. 17 ausgeschöpft zu sein scheint, was sich auch durch den absolut langsamsten Abfall der Höhe des Spiegels ausdrückt. Die Geschwindigkeit der Blutspiegelsenkung

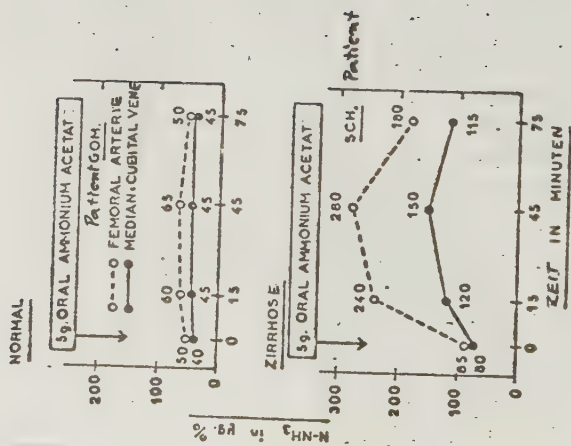


Abb. 16 (nach LABBY et al., 1964).
Ammoniumtoleranztest bei einem normalen und einem
zirrhotischen Patienten.

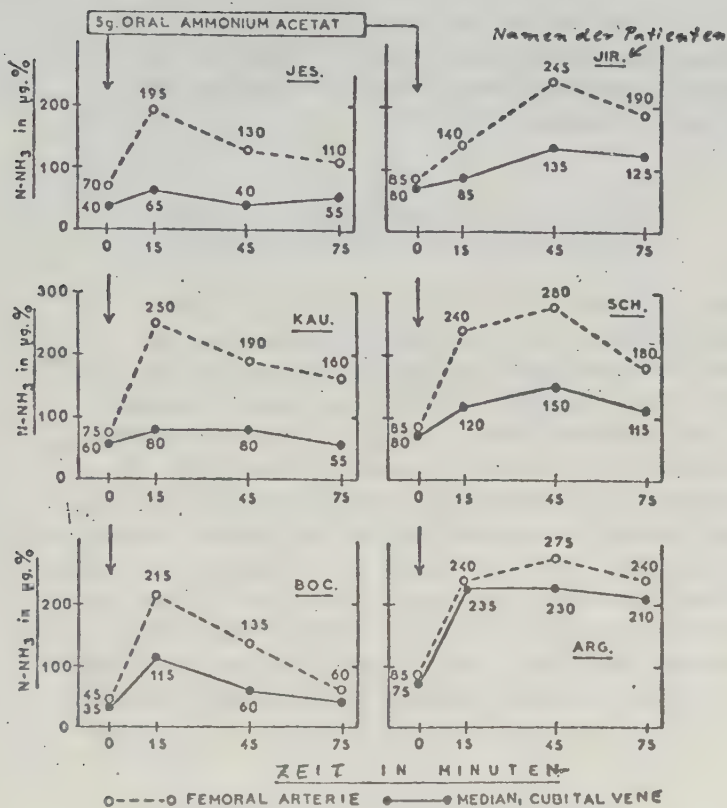


Abb. 17 (nach LABBY et al., 1964).
Ammoniumtoleranztests mit den arteriellen und venösen Werten bei verschiedenen zirrhotischen Patienten.

darf als Ausdruck für die zu diesem Zeitpunkt vorhandene Abbaufähigkeit der Leber von Ammoniak zu Harnstoff gewertet werden, die im vorletzten Fall von Abb. 17 besonders gut ist.

8. Zirrhoseeinteilung nach verschiedenen Stadien endogener Ammoniakvergiftung

STAHL (1959) kommt zu ähnlichen Ergebnissen und schlägt deshalb eine Einteilung der Zirrhose auf Grund der Ammoniakbelastungsprobe und auf Grund eines gleichzeitig durchgeführten Elektroenzephalogramms in 3 Stadien vor, wobei er noch ein viertes Stadium der Zirrhose mit Anämie feststellt. Siehe Abb. 18. Im Stadium I ist vorzugsweise der arterielle Ammoniakgehalt erhöht, im Stadium II auch der venöse sehr stark, im Stadium III zeigen sich EEG-Veränderungen und das Stadium IV ist praktisch das Stadium der Stoffwechselinsuffizienz und des Präkomas, in das der Zirrhotiker wie schon ausgeführt allein durch die Anämie aber auch durch andere eingangs erwähnte Faktoren geraten kann..

9. Ammoniakbelastungsprobe und Lebervenenammoniak bei Zirrhose und Hepatitis

WHITE et al. (1954) führen den Ammoniumtoleranztest mit 3 Gramm Ammoniumchlorid oral bei Patienten mit schwerer Leberkrankheit durch. Dabei werden auch durch Katheterisation die Werte in der Vena hepatica gemessen. Hierbei zeigt sich, daß bei Zirrhose die Vena hepatica einen sehr viel niedrigeren Ammoniakgehalt als die peripheren Venen hat. Dies läßt sich wohl in erster Linie auf die Umgehung der Leber durch Kollateralen zurückführen. Siehe dazu Abb. 19. Demgegenüber liegen in der

	NH 3 ARTERIE	NH 3 VENE	E.E.G.	NEURO- PSYCHISCHER BEFUND
STADIUM I	+	○	○	○
STADIUM II	+	+	○	○
STADIUM III	+	+	+	○
STADIUM IV	+	+	+	+
	LEBERSCHMUTZ	EXTRA- HEPATISCHER GEWEBEZUSTAND	GEMISCHTARTIGER ZUSTAND	

Abb. 18 (nach STAHL 1959).
Verschiedene Zirrhosestadien.

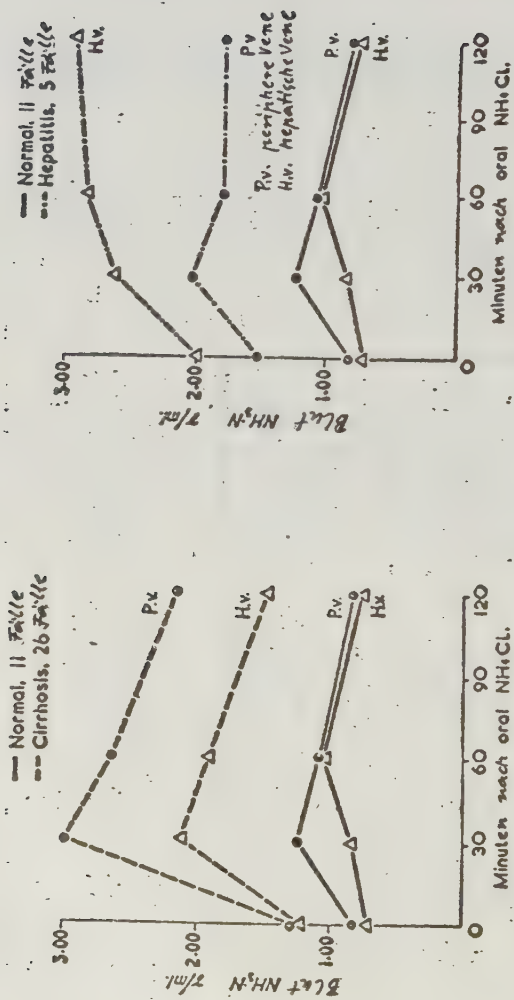


Abb. 19, links, und 20, rechts, (beide nach WHITE et al., 1954).

Die Kurven zeigen Ammoniumtoleranztests mit 3 g Ammoniumchlorid oral bei Patienten mit Zirrhose und portaler kollateraler Zirkulation respektive bei Patienten mit Hepatitis im Vergleich mit Kontrollpatienten.

akuten Phase der viralen Hepatitis umgekehrte Verhältnisse vor, die beweisen, daß hier die Leber sehr wohl durchströmt wird, daß aber eine Insuffizienz zum Verwerten des Ammoniaks durch das Leberparenchym vorliegt. Siehe dazu Abb. 20.

CONN (1961) untersuchte 50 zirrhotische und 10 Kontrollpatienten mit einem Ammoniumtoleranztest. Patienten mit 75 kg Körpergewicht bekamen 3 g Ammoniumchlorid oral, für je 7,5 kg weniger Gewicht gab es 0,3 g weniger NH_4Cl . Die Diagnose Zirrhose war histologisch gestellt. Es ergab sich eine erstaunlich gute Korrelation zwischen den Nüchtern-Blut-Ammoniak-Werten und den Werten 45 Minuten nach Ammoniakbelastung im arteriellen Blut. (Siehe dazu Abb. 21). Bei Vorhandensein eines sehr ausgeprägten porto-systemischen Shunts läßt sich dies also bereits aus den stark erhöhten Nüchternblutammoniakwerten ersehen. Jedoch bedürfen die in die Grenzen des Normalbereiches fallenden Werte der Entzerrung durch den Ammoniumtoleranztest. 45 Minuten nach Gabe des NH_4Cl hatten nur 9 % der Patienten mit klinischen Zeichen der portalen Hypertension wie abdominalen Venenkollateralen, Splenomegalie oder Aszites einen arteriellen Ammoniakwert unter $150 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Bei Patienten mit endoskopisch bewiesenen Ösophagusvarizen waren es 12%.

10. Korrelation von Blutammoniakwert und portaler Hypertension

CASTELL (1965) untersuchte 18 Patienten mit portaler Alkoholzirrhose und postnekrotischer Zirrhose, die durch Nadelbiopsie histologisch gesichert war. Die Vena hepatica wurde mit einem Lehman-Katheter erreicht und es fand sich eine gute Korrelation des Druckes in der Vena hepatica als Zeichen der portalen Hypertension

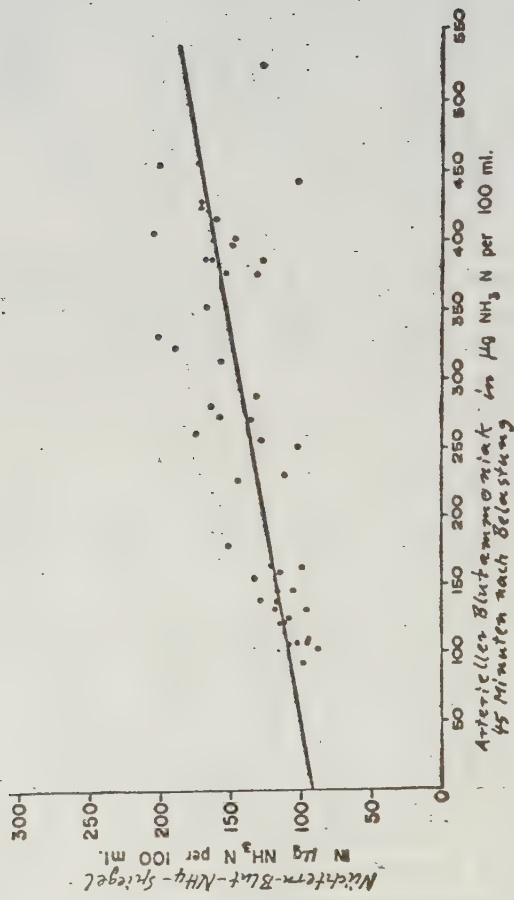


Abb. 21 (nach nach CONN 1961).
 Korrelation von Nüchternblutammonium-
 werten zu denen 45 Minuten nach Ammoniumbelastung.
 Der Koeffizient dieser Korrelation beträgt 0,688.

bei Vergleich mit dem arteriellen Ammoniakhöchstwert im Blut nach Gabe von 5 g Ammoniumacetat oral. Siehe dazu Abb. 22. Der Ammoniumtoleranztest ist deshalb als sicherer Indikator für eine bestehende portale Hypertension bei der Zirrhose anzusehen.

11. Bemerkungen zum oralen Fruktosebelastungstest

GRACE et al. (1969) schlagen zur Umgehung der beim Ammoniumtoleranztest notwendigen arteriellen Punktion, laboratoriummäßigen Bestimmungsschwierigkeiten und evt. Toxizität zur Unterscheidung von leichter zu schwerer Zirrhose einen oralen Fruktosebelastungstest vor. Die dabei vorgelegten Zahlen scheinen jedoch eher zu beweisen, daß orale Fruktosebelastungstests nicht mit der Aussagekraft von Ammoniumtoleranztests verglichen werden können. Die gewonnenen Blutwerte nach Fruktosebelastung gesunder Vergleichspersonen waren ununterscheidbar von denen der Patienten, die auf Grund klinischer Befunde in leichte und schwere Zirrhose eingeteilt worden waren.

12. Blutammoniakwerte bei Kanzerpatienten mit und ohne Leberbeteiligung

PEREA et al. (1964) untersuchten den Anstieg des venösen Blutammoniaks bei Patienten mit primärem Hepatom und Leberkrebsmetastasen von verschiedenem Ureprung, wobei der Leberrand zwischen 3 und 25 cm unter dem rechten Rippenbogen zu palpieren war, nach Gabe einer Mahlzeit,

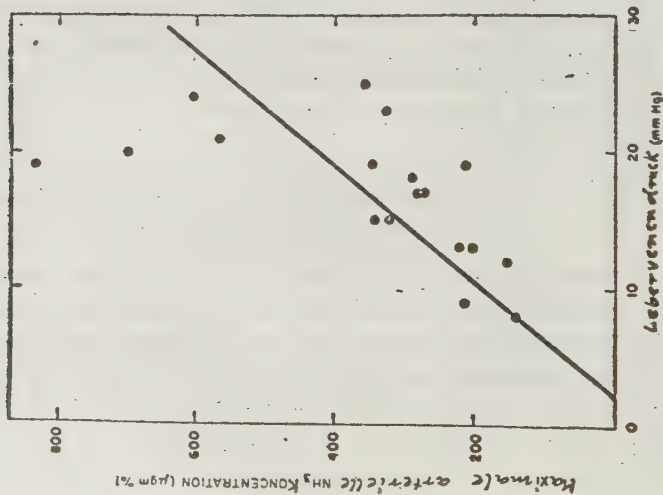


Abb. 22 (nach CASTELL 1965)
 Analyse der linearen
 Regression der Bezie-
 hung der maximalen
 Ammoniakkonzentrationen
 nach Ingestion von
 Ammoniumazetat zum
 Lebervenenendruck bei
 18 Patienten mit
 Leberzirrhose.

die unter anderem 50 Gramm Protein enthielt. Die Patienten, die keine klinischen Zeichen der Leberinsuffizienz zeigten, bekamen nach etwa 30 Minuten eine geringfügige, jedoch signifikante Steigerung des Blutammoniakspiegels im Vergleich zu anderen Krebspatienten ohne Lebermetastasen.

13. Harnstoffbildungskapazität errechnet aus Enzymaktivität menschlicher Leber

KENNAN et al. (1961) untersuchen die Harnstoffzyklusenzymaktivität an zwei von jüngeren Erwachsenen stammenden Leberschnitten und berechnen die maximale Harnstoffproduktion je Tag auf 101 Gramm unter Berücksichtigung der Limitierung der Harnstoffsynthese durch die Arginin-Synthetase. Dem steht die tatsächliche Ausscheidung des Erwachsenen von 30 Gramm Harnstoff täglich gegenüber. Unter Berücksichtigung der quantitativ weniger genau erfaßten Umwandlung von Ammoniakstickstoff in Harnstoff über die Glutaminsynthese kann man annehmen, daß die normale, gesunde Leberkapazität nur zu etwa einem Fünftel zur Harnstoffbildung ausgelastet ist.

14. Ammoniakentgiftung der Leber bei experimentellem porto-cavalen Shunt

MATZANDER et al. (1969) haben noch einmal durch tierexperimentelle Untersuchungen an Kaninchen deutlich gemacht, wie die Ammoniakentgiftungsfunktion der Leber durch die bei Leberzirrhose vorhandenen porto-cavalen Shunts beeinträchtigt wird. Im Experiment wurde der Hauptast der Pfortader 45 Minuten lang abgeklemmt. Man erhielt die in Abb. 23 gezeigte signifikante Erhöhung des Ammoniakspiegels über die der Kontrolltiere.

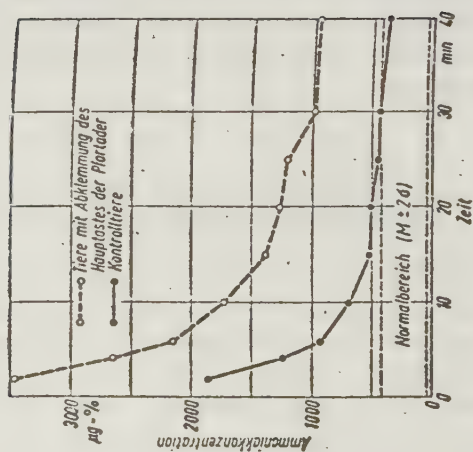


Abb. 23 (nach MATZANDER et al., 1969). Mittlere Ammoniakkonzentration im Blut der Vena cava inferior nach Injektion von NH_4Cl 50 mg/kg beim Kaninchen.

15. Erniedrigung der Leber-Arginase-Aktivität im Koma hepaticum

Zusätzlich zur mangelnden Durchströmung der Leber bei Zirrhose durch den portosystemischen Shunt kommt es auch zu einer Minderung der Aktivität der Enzyme der Harnstoffsynthese, wie UGARTE et al. (1963) zeigen konnten. Siehe dazu Abb. 24. Besonders stark war die Herabsetzung der Leberarginaseaktivität im Koma hepaticum auf etwa ein Fünftel des Normalen, während die Leber-Arginin-Synthetase-Aktivität nur etwa auf ein Drittel herabgesetzt war. Daraus ergibt sich, daß auch bei Lebercirrhose trotz des porto-systemischen Shunts die Ankurbelung des Harnstoffzyklus durch Zuführung von Metaboliten des Harnstoffzyklus und hier insbesondere von Arginin sinnvoll ist.

16. Behandlung von Leberkoma mit Glutamat und alpha-keto-Glutarat

Während MEURET et al. (1968) bei der Therapie des Leberkomas mit Glutamat und alpha-keto-Glutarat bei etwa 10 Patienten mit Hyperammonämie und Leberkoma keine klinische Besserung erreichen konnten, so läßt sich doch eindeutig ein positiver Effekt mit Ascorbinsäure, Arginin-, Glutaminsäure und auch nach der ausschließlichen Verwendung von Arginin erreichen.

17. Senkung des Blutammoniakspiegels durch Ascorbinsäure

WARTER et al. (1966) erreichten durch intravenöse Gabe von 1 Gramm Ascorbinsäure sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Leber-

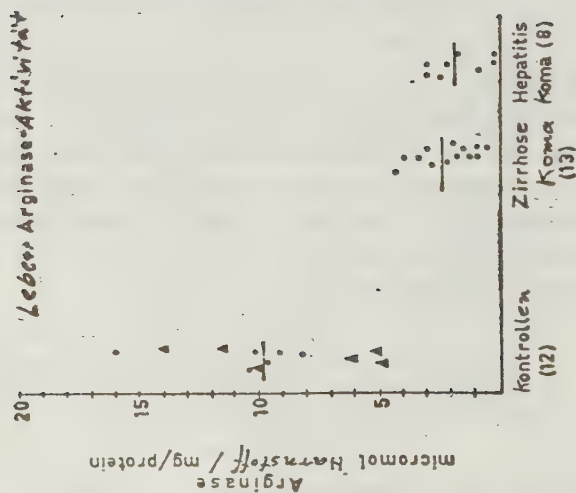


Abb. 24 (nach UGARTE et al., 1963). Zusammenfassung der untersuchten Fälle über die Aktivität der Leberarginase bei Kontrollen und im Koma. Die waagerechten Linien geben die Mittelwerte an. Jeder Punkt ein Autopsiefall, jedes Dreieck steht für eine chirurgisch genommene Probe.

zirrhose eine beträchtliche, etwa 3 Stunden währende Senkung des Blutammoniakspiegels. Die Ergebnisse sind auf den Tabellen IIXXX und IXXX wiedergegeben. Die Wirkung von Vitamin C wurde schon früher diskutiert. Sie ist nicht klar, doch ihre Bedeutung erhellt sich aus der Tatsache, daß Vitamin C besonders in den Mitochondrien stark angereichert ist. Durch diese Vitamin-Gabe kam es nicht zu einer Änderung des Blut-ph.

18. Behandlung des Präkoma hepaticum in einem Fall mit Arginin und Glutaminsäure

REINELT et al. (1969) behandelten ein Präkoma hepaticum nach Aszitespunktion bei einer Patientin mit Leberzirrhose durch zwei Infusionsserien mit je 3,5 Liter einer Servitol-lösung, die 32,8 g/l L-Arginin-mono-Hydrochlorid und 22,9 g/l L-Glutaminsäure enthielt.

19. Behandlung von 15 Patienten mit erhöhten Blutammoniakwerten und Durchgangssyndrom bei Hepatopathie mit L-Arginin-Hydrochlorid

NAJARIAN et al. (1956) erreichten bei 15 Patienten mit erhöhten Blutammoniakwerten und verschiedenen Graden von Enzephalopathie bei schwerer Leberkrankheit durch intravenöse Gabe von L-Arginin-Hydrochlorid eine Senkung des Ammoniakspiegels und damit parallel einhergehend eine Verbesserung des Durchgangssyndroms (reversible Enzephalopathie). Der signifikante Anstieg des Blutharnstoffs nach Gabe von Arginin zeigt den Effekt auf die Beschleunigung der Harnstoffsynthese an. Bei der Therapie wurden je Tag 25 g Argininhydrochlorid intravenös gegeben, die zu 5 % in einer 10 %-igen Dextroselösung mit einem ph von 6,0 gelöst war.

Zeit in Stunden	Wert vor Gabe	1/2	1	2	3	7	Max. Ernie- digung der Ammoniakämie in mg
<i>Dekompensierte, hypertrophische Zirrhosen</i>							
Erb. E.	1,18		0,62				47,5
Bor. F.	0,92		0,72	0,81			22
Met. R.	1,30		1,22	0,86			34
Ott. L.	1,56		1,24	1,26			20,5
Pie. J.	1,14	0,98	0,82	0,80			30
Wal. M.	0,76		0,66	0,54	0,48	0,60	37
Ble. M.	1,02		0,78	0,68	0,90		33,5
Mal. M.	0,78		0,60	0,40	0,76		48,5
Wad. V.	1,82		1,50	1,52	1,14		37
Seh. E.	0,94		0,60				36
Rus. B.	1,28		0,84	0,66	0,32	1,12	75
All. H.	1,14		0,96	0,94	0,90		21
<i>Atrophisierte, dekompenzierte Zirrhosen</i>							
Blit. G.	2,60		1,58				39
Schl. F.	1,02		0,92	0,78			30
Bet. E.	1,62		1,46	1,38	1,48		15
Hau. Ch.	1,66		1,60	1,60	1,86		4

Tab. XXVIII (nach WARTER et al., 1966)
Einfluß der Ascorbinsäure auf den venösen Ammoniak-
spiegel des Zirrhotikers. Ammoniakämie in
mg/ml vor und nach 1 g Ascorbinsäure intravenös.

Zeit in Stunden	Vor Injektion		1	2	3	Maximale Erniedrigung der Ammoniamie in %
Normale Personen						
Bor. J. P.	0,88		0,72	0,76	0,88	19
Eng. M.	0,64		0,34	0,32	0,24	37
Gel. M.	0,68		0,60	0,60	0,42	39
Dou. M.	0,76		0,46	0,58	0,78	40

Tab. IXXX (nach WARTER et al., 1966). Der Einfluß der Ascorbinsäure auf die Ammoniamie bei normalen Personen. Ammoniamie ausgedrückt in mg/ml vor und nach 1 g Vitamin C i.v.

Die behandelten Fälle sind in ihrer Gesamtheit in Tab. XXX sowie ihr Verlauf bei zwei Einzelfällen mit Bantisyndrom und mit akuter gelber Atrophie in Abb. 25 und 26 wiedergegeben.

20. Bemerkungen zur Problematik der Leberchirurgie

Auf die Problematik der Leberchirurgie und Lebertransplantation kann hier nicht näher eingegangen werden. Mit der Eckschen Fistel wird bei Leberzirrhose ein portocavaler Shunt gesetzt, der zwar die Blutungsneigung der Ösophagusvarizen herabsetzt, jedoch durch Umgehung der Leber zu einer beträchtlichen Einbuße der Entgiftung des aus dem Darm durch die Vena porta herbeigeführten Ammoniaks führt, sodaß es zur Enzephalopathie kommt. Über Versuche zur Verbesserung der Leberdurchblutung nach portocavalen Anastomosen siehe MATZANDER (ann. univ. sarav. vol. 12, fasc. 4, 1965). KAYABALI (1970) schlägt zur Behandlung der Leberzirrhose mit portaler Hypertension, die in der Türkei durch Malnutrition, Malaria, Adhäsionen des Leber- und Milzhilus verursacht durch tuberkulöse Peritonitis oder durch unspezifische abdominale Lymphadenitis entsteht, vor, zunächst einmal eine Splenektomie und eine Neurektomie um die Arteria hepatica vorzunehmen. Bei 44 Fällen gab es 13 postoperative Todesfälle durch Blutung und vor allen Dingen durch Koma hepaticum. Die Zahl der Rezidive der Ösophagusblutungen wird mit 3 angegeben, wobei zu bedenken ist, daß einige Operationen neueren Datums sind, während andere bis zu 9 Jahre zurückliegen.

Fall Nr.	Ge- schlecht und Alter	Diagnose	Zeit am. Vormittags p.m. nachmittags	Blut		Behand- lung	Klinischer Zustand des Patienten
				Ammonia Nitrogen (µg. %)	Harz- stoff- Nitrogen (mg. %)		
I	M, 37 ♂	Zirrhose mit Aszites und peripherem Ödem, behandelt mit oralen NH ₄ Cl	1:30 p.m. 1:40-3:10 p.m. 3:15 p.m. 3:20-4:40 p.m. 4:45 p.m.	167 ... 139 ... 76	19 .. 22 .. 26	25 g. Arginin 25 g. Arginin	Konfusion, Zitter- tremor Sensorium klar, Tremor verschwindet, Patient wach und klar
II	M, 71	Portale Zirrhose, blutende Ösophaga- gusvarizen	10:30 a.m. 10:35-11:20 a.m. 11:30 a.m. 11:30 a.m.-12:30 p.m. 12:45 p.m.	139 ... 54 .. 37	15 .. 17 .. 20	25 g. Arginin 25 g. Arginin	Semikoma, desorientiert, Sensorium klar, Koma weg, Patient erkennt Familie und Umgebung
III	M, 42	Portale Zirrhose, blutende Ösophaga- gusvarizen	10:00 a.m. 10:00-11:20 a.m. 11:30 a.m.	147 ... 116	15 .. 17	25 g. Arginin	stuporös aufgewacht auf senkrecht klarem Zirkulation
IV	F, 38 ♀	Portale Zirrhose, blutende Ösophaga- gusvarizen	1:00 p.m. 1:00-2:45 p.m. 3:00 p.m.	174 ... 142	12 .. 15	25 g. Arginin	Schlaf, Komma, desorientiert wach, orientiert, klar am nächsten Morgen

Tab. xxx. Fortsetzung S. 92

Fortsetzung der Tab.XXX von S. 91:

V	F, 52	Portale Zirrhose, blutende Ösophagus- varizen	9:30 A.M. 9:35-10:50 A.M. 11:00 A.M.	186 ... 132	10 ... 13	25 g Arginine	Kompa, munde Mental verbessert, starr jedoch an massiven Blutung
VI	M, 48	Portale Zirrhose, blutende Ösophagus- varizen	6/21: 4:00 P.M. 4:00-6:00 P.M. 6/22: 9:30 A.M. 9:45-11:30 A.M. 2:30 P.M.,	184 ... 100 ... 62	27 ... 28 ... 33	25 g Arginine 25 g Arginine	Tiefes Koma Geringe Stokes-Atmung Koma leichter, Atmung besser, antwortet auf Stimuli, verbessert nicht, starb noch an Blutung
VII	M, 45	Portale Zirrhose, blutende Ösophagus- varizen	6/14: 3:30 P.M. 6/15: 8:30 A.M. 9:00-11:00 A.M. 12 N 1:00-2:30 P.M. 4:20 P.M. 6/16: 10:20 A.M. 6/17: 9:05 A.M. 6/18: 10:45 A.M. 2:20 P.M.	80 193 ... 183 ... 152 128 227 258 ...	54 44 ... 46 ... 53 67 88 97 ...	 25 g Arginine 25 g Arginine	Mental abnorm, blutet leichtes Koma, Digesta Gezielte Blutungen auf Stimuli Blutet, Koma, Digesta Tiefes Koma stirbt an Blutung
VIII	M, 35	Hemolage Serum- gelbsucht, akute gelbe Atrophie	5/31: 11:30 A.M. 11:30 A.M.-1:00 P.M. 1:30 P.M. 1:30-3:10 P.M. 3:15 P.M. 6/2: 10:00 A.M.	196 ... 184 ... 176 79	11 ... 13 ... 20 13	 25 g Arginine 25 g Arginine	Tiefes Koma, foetor hepaticus, (Geringe Stokes Atmung) Atmung besser, Symptome besser, extremt fragliche am nächsten Tag frisch, innerhalb 36-48 Stunden

Fortsetzung von Tab.XXX S. 93

Fall Nr.	Geschlecht und Alter	Diagnose	Zeit am. vormittags pm. nachmittags	Blut		Behandlung	Klinischer Zustand des Patienten
				Ammonia Nitrogen (mg. %)	Harnstoff Nitrogen (mg. %)		
XIII	M. 24 ♂	Homologe Serum-Globulacht	6/11: 10:45 A.M.	173	9		Klinischer Zustand des Patienten
			11:00 A.M.-1:00 P.M.	...	...	25 g. Arginin	Tiefes Komma; Cheyne-Stokes-Atmung
			7:45 P.M.	151	11		Atmung verbessert
			6/12: 12:15-2:00 A.M.	...	...	25 g. Arginin	Antwortet auf Schmerzvolle Stimuli mit gezielten Bewegungen
			9:40 A.M.	91	12		Erkennt und kann abgewiesen werden
			10:00 A.M.-12:2:00 P.M.	...	...	25 g. Arginin	Erkennt die Eltern Bei Berührungseln Spricht kurze Sätze Sensorium klarer Patient beginnt zu essen, nach Senso-rium zu nehmen und klaren
			3:10 P.M.	53	12		kein Effekt vom Protein
			4:30 P.M.	44	12		Milde Desorientierung
			6/13: 4:00 A.M.	53	12		Wach
			9:15 A.M.	57	12		
VIII	F. 38 ♀	Portale Zirroze, Mikrotomal Shunt	3:30 P.M.	67	11	Protein ver- mehrt bis zu täglich 100 g	
			6/14: 10:40 A.M.	30	17		
			6/18: 9:00 A.M.	32	15		
			1:30 P.M. 1:35-3:30 P.M. 3:45 P.M.	161 ... 112	19 ... 22	25 g. Arginin	

IX	F, 27	Banti-Syndrom, Hepato-renal Stunt, episodisch schon Stupor	5/22, 3:00 P.M. 5/23, 3:00 P.M. 5/24, 7:00-9:00 A.M. 1:30 P.M. 1:30-3:20 P.M. 3:30 P.M. 3:30-4:45 P.M. 5:00 P.M. 5/25, 9:30 A.M. 9:30-11:00 A.M. 11:30 A.M.	199 233 ... 311 ... 258 244 180 119	9 9 .. 8 .. 11 14 11 12	175 g Protein platt 25 g Arginin 25 g Arginin 25 g Arginin 25 g Arginin	betrunkenes Beneh- men, Verwischung Sprachl., Atsch. Gang sicht klarer Sensorem wach klarer wach Fäkalien wach, a symptomat. wach
X	M, 39	Postale Zirkose, Hortocavalen Stunt	9:30 A.M. 9:30 A.M.-11:00 A.M. 11:15 A.M.	174 .. 138	10 .. 14	25 g Arginin	letargisch meh wach
XI	F, 70	Lymphosarkom mit Metastasen, homologes Serum- ikterus, akute gelbe Atrophie (virus A)	2:30 P.M. 2:30-4:15 P.M. 4:30 P.M.	157 .. 129	47 .. 71	25 g Arginin	Tiefes Koma Koma zeitweilig verbessert stirbt erst darauf im Koma
XIV	M, 58	Infektiöse Hepatitis	6/27, 4:20 P.M. 6/28, 10:30 A.M. 11:30 A.M.-1:00 P.M. 2:30 P.M.	94 123 66	19 27 29	25 g Arginin	getriggtes Sensorem, desorientiert stärkere Letargie Sensorem klarer
XV	M, 57	Lymphosarkom mit Lebermeta- stasen, Ikterus, Aszites	6/26, 3:00 P.M. 3:15-4:50 P.M. 5:15 P.M. 6/27, 9:30 A.M.	119 .. 97 84		25 g Arginin	Konfus, norm. Koma tbs klarer wach, klar, unkon- stant, sich recht aber Famille

Tab. XXX (nach NAJARAN et al., 1956).

[illegible]

Abb. 25 (nach NAJARAN et al., 1956).
Der Effekt einer intravenösen Arginingabe
auf den Ammoniak- und Harnstoffstick-
stoffgehalt des Blutes bei einem Patienten mit
zeitweiligem Stupor, der auch einen splenorenen
Shunt hatte.

Legend:
 ■ Blut-Ammoniak-N
 □ Blut-Harnstoff-N

Y-axis (Left): Blut-Ammoniak-N in µg% (0 to 300)
Y-axis (Right): Blut-Harnstoff-N in µg% (0 to 30)

X-axis: Zeit (Time) from JUN 11 to JUN 16.

Annotations:
 - JUN 11: 11 AM, 1 PM, 3 PM, 7 PM, 11 PM
 - JUN 12: 1 AM, 3 AM, 5 AM, 7 AM, 9 AM, 11 AM, 1 PM, 3 PM, 5 PM, 7 PM, 9 PM, 11 PM
 - JUN 13: 1 AM, 3 AM, 5 AM, 7 AM, 9 AM, 11 AM, 1 PM, 3 PM, 5 PM, 7 PM, 9 PM, 11 PM
 - JUN 14: 1 AM, 3 AM, 5 AM, 7 AM, 9 AM, 11 AM, 1 PM, 3 PM, 5 PM, 7 PM, 9 PM, 11 PM
 - JUN 15: 1 AM, 3 AM, 5 AM, 7 AM, 9 AM, 11 AM, 1 PM, 3 PM, 5 PM, 7 PM, 9 PM, 11 PM
 - JUN 16: 1 AM, 3 AM, 5 AM, 7 AM, 9 AM, 11 AM, 1 PM, 3 PM, 5 PM, 7 PM, 9 PM, 11 PM

Key Event: 25 GRAMM ALBUMIN (indicated by a horizontal line across the chart at approximately 25 µg% on the right axis).

Abb. 26 (nach NAJARAN et al., 1956). Der Effekt einer i.v. Gabe von Arginin auf den NH_3 - und Harnstoffstickstoffgehalt eines Patienten mit homologem Serumikterus und akuter gelber Atrophie.

V. Kapitel

Die toxische Wirkung des Ammoniaks am Gehirn.

1. Vorbemerkungen zur psychiatrischen Symptomatik des Durchgangssyndroms (reversible Enzephalopathie) im hepatischen Präkoma

Beim Leberpräkoma und -koma wird das äußere klinische Bild am eindrucksvollsten von den Durchgangssyndromen (reversible Enzephalopathie) bestimmt, die die entgleiste Stoffwechselsituation mit Ammoniakvergiftung nach sich zieht. Nur dem genauen Beobachter fallen die Veränderungen in der Persönlichkeit und am intellektuellen Niveau des Patienten auf, der sich im Präkoma befindet. Es ist eine Tatsache, daß diese Veränderungen oft nicht erfaßt werden, da es sowohl an der Zeit als auch an der Erfahrung fehlt, eine psychiatrische Diagnose zu stellen. Die Persönlichkeitsveränderungen sind auffallend bei chronischer Leberkrankheit. Sie bestehen aus einem kindischen Benehmen, gesteigerter Irritabilität und einem Verlust an Interesse für die Umwelt und für die eigene Familie. Die geringste Änderung, die dennoch schon klinisch signifikant ist, ist die pathologisch gesteigerte Euphorie, die Kranke für den ungeübten Betrachter als besonders angenehme Leute erscheinen läßt. Dazu kommt, daß der Patient eine gesteigerte Bereitschaft zur Kooperation im Zusammenhang mit Untersuchungen zeigt. Evt. liegt auch noch eine gewisse Witzelsucht vor. Möglicherweise deuten diese pathologischen Zeichen auf eine Beeinträchtigung der Funktion des Lobus frontalis hin. Die Sprache zeigt eine Veränderung zur langsamen und unsaubereren Aussprache, wobei die Stimme monoton und schwach ist. Mit zunehmendem Durchgangssyndrom kommt es

zu einer stuporösen Dysphasie, die mit Perseveration, also der sinnlosen Wiederholung von Worten und Gedanken verbunden ist. Die Kranken können dabei durchaus einen paranoiden Eindruck machen. Die Einschränkung intellektueller Einsicht und überhaupt der Denkfunktion wird leider auch oft in ihren Anfangsstadien übersehen, da man teils den intellektuellen Hintergrund des Patienten nicht kennt und der Patient beim normalen ärztlichen Gespräch oft nur mit ganz primitiven Fragen konfrontiert wird. Der Patient gibt oft zweideutige und unklare Antworten auf Fragen, die sein persönliches Wohl betreffen, sodaß man auch in diesem Stadium noch eine Desorientierung des Patienten zu seiner Person, zu seiner Umgebung (z.B. Krankenhaus und in welchem Ort es sich befindet) und zur Zeit (Jahreszeit, Monat, Tag) übersehen kann, wenn man nicht gezielt fragt. Die Patienten zeigen eine mit der Schwere des Präkomas korrelierte zunehmende Verständnislosigkeit für Erklärungen, für einfachere Anweisungen. Insbesondere der sehr gut eingeübte, aber doch außerordentlich komplizierte Vorgang des Schreibens gerät immer mehr, angefangen von der Fahrigkeit und dem unsauberen Schriftstil mit allen Übergängen bis hin zur absoluten Unverständlichkeit des Gekritzelten, außer Kontrolle. Leicht läßt sich dies auch zeigen, indem man den Patienten bittet, einfachere Figuren wie Dreiecke, Kästchen oder 4-5-strahlige Sterne nachzuzeichnen oder evt. mit Streichhölzern legen zu lassen. Die Unfähigkeit zur Beherrschung dieser Motorik geht von der verzerrten Wiedergabe der gestellten Aufgabe bis hin zur vollständigen Unkenntlichkeit als Zeichen einer Apraxie. Es kommt auch zur Fehlinterpretation von Sinneseindrücken oder Geräuschen bis hin zu einer allgemeinen Beschränkung der Einsicht über sich selbst und sein Benehmen. Der Patient kann z.B. Stuhl und Wasser an ungeeigneten Orten lassen. Die Störung des Bewußtseins beginnt häufig mit einer Hypersomnie, die unterbrochen ist von Perioden nicht

schlafrrhythmusgebundener Wachheit. Als frühe Zeichen eines Präkomas können auch die Langsamkeit der Bewegungen, die Reduktion von Spontanbewegungen, eine gewisse Starre, Apathie, allgemeine Müdigkeit und verminderte Ansprechbarkeit auf Umweltreize gesehen werden. Die Reizschwelle kann sich zunehmend erhöhen, sodaß der Patient nur noch auf intensive Schmerzstimuli antwortet. Das Koma hepaticum ähnelt zuerst normalem Schlaf, doch entwickelt sich oft ein Stadium der Unerweckbarkeit. (WIECK 1967, SHERLOCK 1958, ZIEVE 1966, EICHLER 1964).

2. Der Flattertremor (flapping tremor) der Hand im hepatischen Koma

Bei den neurologischen Zeichen steht der Flattertremor der Hand nach SHERLOCK (1958) im Vordergrund. (Siehe Abb. 27). Der Patient hält dabei die Arme und Hände ausgestreckt mit den Fingern abgespreizt. Es kommt dabei zu schnellen arhythmischen und gewöhnlich bilateral asynchronen Bewegungen in unregelmäßigem Intervall von einigen Sekunden. Der dabei auftretende Tremor besteht in einer Lateralabweichung der Finger, Flexion und Extension an den Metacarpophalangealgelenken und Flexion-Extension im Handgelenk. Zu betonen ist jedoch, daß dieser im Angelsächsischen "flapping tremor" genannte Flattertremor nicht signifikant typisch für das hepatische Präkoma ist, sondern auch bei Urämie, Atemversagen und schwerem Herzversagen auftreten kann. Der Tremor ist bei Ruhe nicht vorhanden und erreicht sein Maximum bei Intentionsbewegungen in stehender Position. Im leichten Koma kann dieser Tremor gelegentlich bei sanfter Erhebung und passiver Bewegung des Armes und der Hand ausgelöst werden.

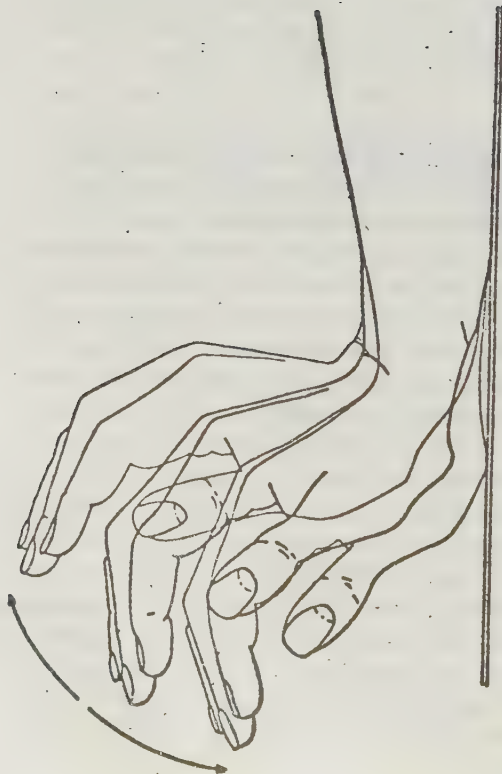


Abb. 27 (nach SHERLOCK 1958). Schütteltremor ("flapping" Tremor), am geeignetsten am fixierten Unterarm bei Versuch der Dorsalflexion der Hand nachzuweisen.

3. Neurologisch-psychiatrische Symptomatik des Koma hepaticum

Im Präkoma besteht oft ein erhöhter Muskeltonus. Die Rigidität der Extremitäten zeigt sich bei passiver Bewegung. Besonders an den unteren Extremitäten kann man oft Taschenmesserphänomene oder Zahnradphänomene feststellen. Oft sind auch bilateral der Muskeltonus und die Reflexe in ihrer Qualität verschieden. Muskelkloni können auftreten, besonders an den Waden. Das Babinskische Zeichen der Plantarreflexe kann schon gelegentlich in früheren Stadien des Präkomas, jedoch immer im tiefen Stupor oder Koma positiv werden. Bei den besonders im schweren Koma diffusen zerebralen Störungen kommt es also auf genaue klinische Beobachtung an. Terminal kommt es zur Hyperventilation und zur Hyperpyrexie. Einige der wichtigeren mentalen und neuromuskulären Veränderungen und Zeichen finden sich in Tab. XXXI.

4. Reproduzierbarkeit psychiatrischer Symptome durch Ammoniakinfusion beim Menschen

EICHLER (1964) zeigt durch Versuche an gesunden freiwilligen Gefangenen, daß bei Ammoniumacetatinfusion intravenös für 3 Stunden mit einer Menge von 0,75 Milliäquivalent/kg Körpergewicht per Stunde Ammoniumacetat in 2,5 %-iger Glucoselösung die für das hepatische Präkoma typischen neuropsychischen Ausfälle durch die dabei entstehende Hyperammonämie induziert werden können. Gemessen wurde der arterielle Blutammoniakspiegel. Sieben der zwölf Freiwilligen erbrachen sich während der Ammoniuminfusion. Der

Mental-Status	Neuromuskulärer Status
Umnebelt, verwirrt, rastlos, irritabel, unangemessenes Benehmen mürrisch, paranoid, ungehorsam, an den Betttsachen zupfend Gähnen, Saugen, Schreien, Agitation, desorientiert, Delirium, Schläfrigkeit, Somnolenz, Lethargie, Apathie, Stupor, Koma	Inkoordination, Tremor, Dysarthrie, Herumgrapsen, Singultus, Bewegungszwang, Zahnradrigidität, Masken- gesicht, dilatierte Pupillen, Augenrollen, Muskelzuckungen, Beugung der Füße, Hyperreflexie, positiver Babinski, Nystagmus, Ophthalmoplegie, Inkontinenz

Tab. XXXI (nach ZIEVE 1966).
 Symptome und Zeichen beim Koma hepaticum.

Normalzustand wurde ungefähr 1 - 1 1/2 Stunden nach Beendigung der Infusion wieder erreicht. Die in Abb. 28 wiedergegebenen Meßergebnisse zeigen außerdem das schon mehrfach besprochene Phänomen, daß es bei gleicher Höhe des arteriellen Ammoniumspiegels zu unterschiedlichen klinischen Störungen kommt. Der Ammoniumspiegel muß deshalb immer in Bezug auf die Stoffwechselsituation des Körpers betrachtet werden. Bei diesen Freiwilligen hier besteht, da sie völlig gesund sind, zunächst ein ziemlich großes Vermögen, einen Teil des zugeführten Ammoniaks insbesondere im Muskelgewebe zu speichern und auch schnell durch Glutaminbildung zu entgiften. Bei gleichzeitiger Messung der venösen Ammoniumwerte hätte man deshalb zu Beginn des Versuches eine große arteriovenöse Differenz und am Ende des Versuches eine sehr geringe feststellen können. Erst da kann das Ammonium seine Giftwirkung in stärkerem Grad auf das Gehirn entfalten. Die psychologischen Veränderungen wurden durch psychometrische Tests, wobei auch Placebopräparate verwendet wurden, bestimmt. Siehe dazu Tab. XXXII. Der "Aiming test" zeigt bei 180 Minuten erhebliche Störungen der visomanuellen Augen-Hand-Koordination an. Dies kann mit dem beim Präkoma hepaticum vorkommenden Tremor korreliert angesehen werden. Die verminderte Geschwindigkeit beim "Closure test" bei 180 Minuten gibt Schwierigkeiten in der Fähigkeit zum Erkennen wieder und ist wohl mit Desorientierung zu korrelieren. Eine gewisse Ähnlichkeit mit anderen Drogen, wie z.B. Alkohol und Anästhetika besteht insofern, als diese wie auch Ammoniak am Anfang eine gewisse stimulierende Wirkung zeigen, die sich äußerlich in einer Hyperaktivität äußert und die nach 15 Minuten in einer Verbesserung des "Speed of Closure"-Tests ihren Ausdruck findet. Die Testergebnisse nach 90 Minuten beim "Number facility"-

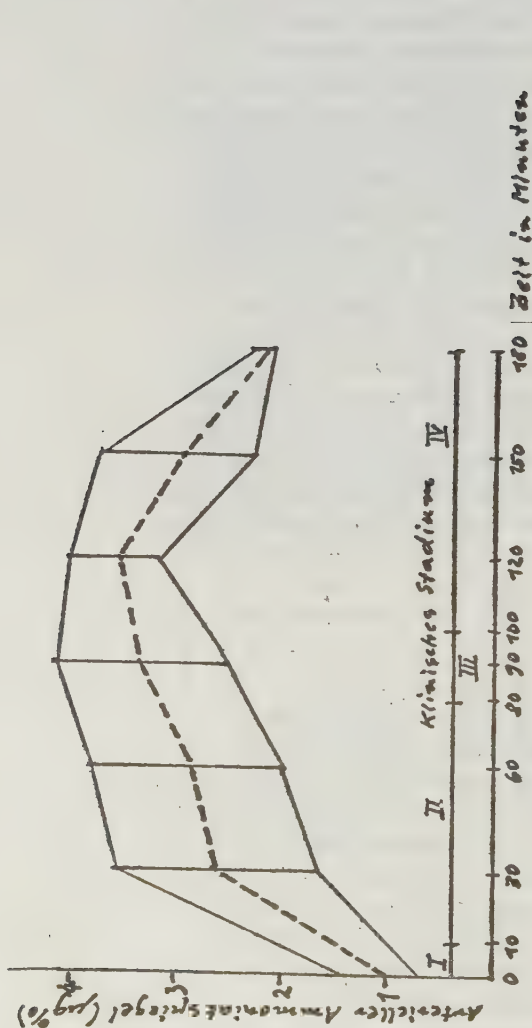


Abb. 28 (nach EICHLER, 1964).
Mittelwert (gestrichelt) und Grenzbereich (ausgezogen) der gemessenen arteriellen Ammoniakkonzentrationen während einer 3-Stunden-Infusion von Ammoniumazetat (0,75 mÄquivalent/kg/h). 5 Ammoniakbestimmungen und 12 Verhaltensbeobachtungen liegen zugrunde.

Einteilung des Verhaltens in 4 klinische Stadien:
I Schwindel, Sehstörung, Verständnisschwierigkeit
II verbal aktiv, mehr wach, anschlusbedürftig
III **allgemein unangenehmes Gefühl** (schwindlig, nervös)
IV längsame Sprache, weniger wach, separat, Tremor

Tests	Anzahl	Durchschnittswerte		Durchschnittliche Differenz	t
		Ammonium acetat.	Placebo		
Bei 15 Minuten					
Aiming test	12	- 8.1	- 3.4	-4.7± 9.0	-1.51
Speed of closure test	12	7.2	3.1	4.1± 2.5	2.67 ^d
Number facility test	12	0.1	0.8	-0.7± 5.1	-0.54
Perceptual speed test	12	1.9	2.0	-0.1±10.0	0.03
Visualization test	12	- 1.5	1.3	-2.8± 7.7	-1.14
Critical flicker fusion	10	40.2	40.7	-0.5± 1.5	-1.15
Bei 90 Minuten					
Aiming test	12	- 9.5	- 3.8	-5.7± 8.4	-2.18
Speed of closure test	12	5.1	7.0	-1.9± 3.3	-1.85
Number facility test	12	- 2.4	2.0	-4.4± 6.8	-2.19
Perceptual speed test	12	1.2	5.2	-4.0± 9.9	-1.70
Visualization test	12	- 2.9	2.5	-5.4± 9.8	-1.80
Critical flicker fusion	10	39.5	40.2	-0.7± 1.3	-1.60
Bei 180 Minuten					
Aiming test	12	- 8.9	- 0.3	-8.6±11.0	-2.47
Speed of closure test	12	4.0	6.4	-2.4± 3.5	-2.37 ^d
Number facility test	12	0.3	1.6	-1.3± 5.1	-0.81
Perceptual speed test	12	2.0	4.0	-2.0± 6.7	-0.95
Visualization test	12	- 0.8	1.8	-2.6± 7.7	-1.15
Critical flicker fusion	10	39.5	40.3	-0.8± 1.2	-2.00 ^d

Tab. XXXII. Legende siehe S. 106

Legende zu Tab. XXXII von S. 105:
 Tab. XXXII (nach EICHLER 1964). Die Mittelwerte
 von psychometrischen, wiederholbaren Tests¹⁾ und dem
 "critical flicker-fusions test"²⁾ während einer Infusion
 von Ammoniumazetat (0,75 mÄquivalen/kg/h) und bei
 Gabe einer Placeboinfusion von 2,5%-iger Glukose.
 Die Werte bei den psychometrischen Tests geben die
 Anzahl der korrekt je Zeiteinheit ausgeführten Einheiten
 wieder, beim "Critical flicker fusions test" ist es
 die Anzahl der Blitze je Sekunde.

Näheres über 1) und 2) siehe:

- 1) D.M. BROVERMAN, Psycholog. Rev. 69, 295 (1962)
- 2) E. SIMONSON et al., Physiol. Rev. 32, 349 (1952)

und dem "Visualisation"-Test können auf eine Angstkomponente bezüglich der Weiterführung des Experimentes zurückzuführen sein. Bei diesen durchgeführten Versuchen konnte also eindeutig gezeigt werden, daß die Veränderungen der Psyche auf den Ammoniumspiegel und nicht auf die psychologischen Faktoren und Umstände solcher Versuche zurückzuführen sind. Es handelt sich dabei um Ergebnisse, die dem frühen hepatischen Präkoma entsprechen.

5. EEG als Gradmesser für Therapieerfolge bei Patienten mit bekannter Zirrhose

Die zerebrale Toxizität von Ammoniak läßt sich am deutlichsten am Elektroenzephalogramm ablesen. Im hepatischen Präkoma zeigt sich eine Erniedrigung der Frequenz. Der Berger-Rhythmus der normalen alpha-Frequenz mit 8-13 Wellen/Sekunde wird verlassen und die Frequenz zeigt das delta-Bild mit weniger als 4 Wellen je Sekunde. Bei der Augenöffnungsreaktion kann hierbei die Hintergrundaktivität nicht mehr nachgewiesen werden. Die Veränderungen beginnen zumeist zuerst in der frontalen oder zentralen Region und schreiten mit zunehmender Störung nach hinten okzipital fort. Die EEG-Veränderungen geschehen sehr früh im hepatischen Koma, noch bevor sich gewöhnlicherweise mit den gängigen Methoden die psychischen und biochemischen Störungen nachweisen lassen. Ähnliche und damit also auch unspezifische EEG-Veränderungen finden sich bei Urämie, CO₂-Retention, Vitamin-B₁₂-Mangel und Hypoglykämie. Bei einem Patienten mit bekannter Zirrhose haben diese Veränderungen jedoch diagnostische Bedeutung, die sich auch zum Gradmesser und zur Objektivierung der Therapieerfolge machen lassen (HAWKS 1970, FAZEKAS et al., 1956, SHERLOCK 1958).

HAWKS et al. (1970) zeigen dies an einem Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion und portaler Hypertension. (Siehe dazu Abb. 29). Es kam dabei 48 Stunden vor Auftreten manifester klinischer Symptome der Enzephalopathie (des Durchgangssyndroms) zu einer Verlangsamung der durchschnittlich dominierenden Frequenz des EEGs.

6. Objektive Aufschlüsselung der Schwere metabolischer Ammoniakintoxikation im hepatischen Koma durch das EEG

FAZEKAS et al. (1956) haben zerebrale hämodynamische Studien, Blutammoniak- und Brenztraubensäurebestimmungen samt EEGs an Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose gemacht. Die Patienten wurden in Gruppen zu jeweils 15-20 eingeteilt, je nach dem klinischen Bild des zerebralen Zustandes. Die Einteilung erfolgte in wache Patienten, solche mit zerebraler Dysfunktion von moderater Art und in Patienten mit hepatischem Koma. Es konnte gezeigt werden, daß die zerebrale Sauerstoffausnützung schon bei Patienten mit Leberzirrhose ohne klinische Zeichen des zerebralen Durchgangssyndroms erniedrigt war. Siehe dazu die Durchschnittswerte dieser drei Gruppen in den Tabellen XXXIII - XXXV. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, daß der Durchschnittswert des Sauerstoffverbrauches des Gehirns bei 3,5 ml Sauerstoff/100 g Gehirn/Minute liegt. Hier handelt es sich jedoch um die Durchschnittsrate der zerebralen Sauerstoffverwertung bei normalen erwachsenen Menschen, sodaß nicht genau gesagt werden kann, wo das Minimum des Sauerstoffbedarfs beim Gehirn bei zufriedenstellender Funktion liegt. Bei den Patienten der zweiten Gruppe, die milde bis schwere zentralnervöse Störungen zeigten, ist der Durchschnittswert der Sauerstoffverwertung des Gehirns noch einmal

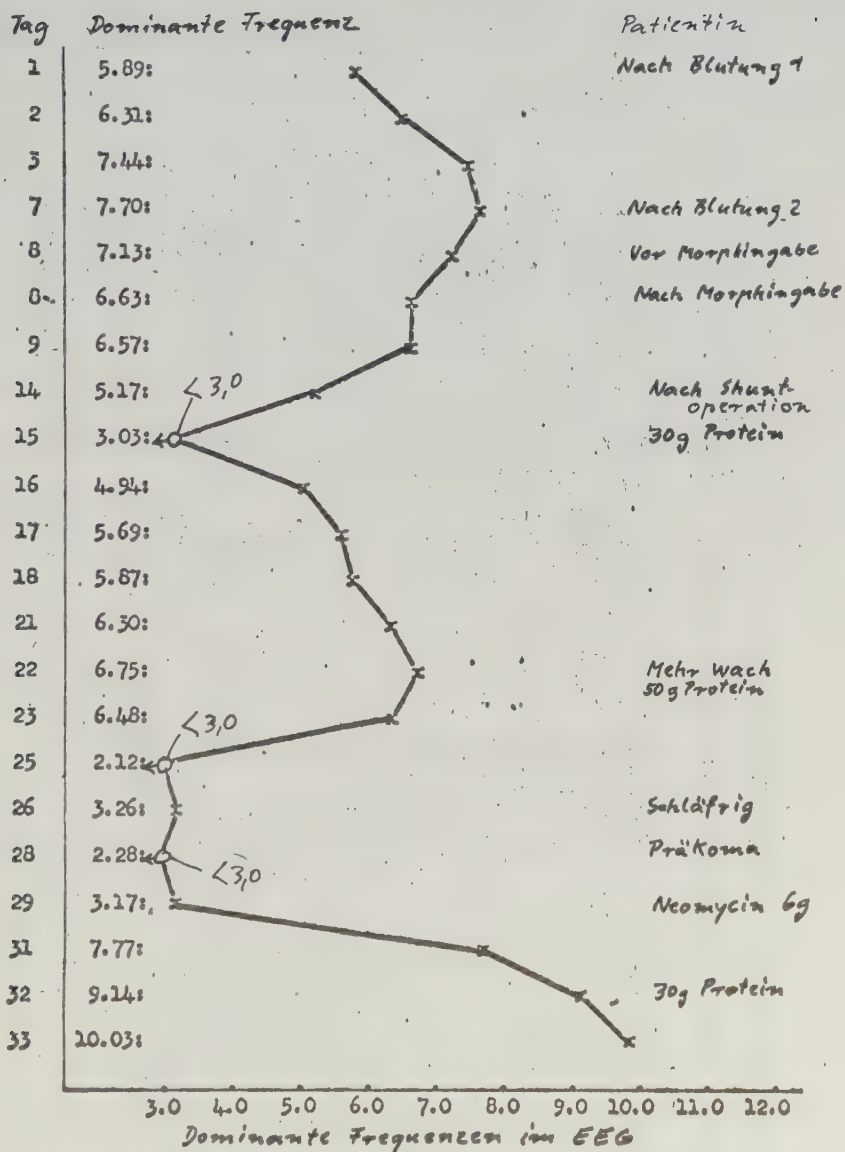


Abb. 29 (nach HAWKS et al., 1970).
Kurve über die dominanten Frequenzen im EEG einer Patientin mit Leberzirrhose.

Patient	Alter	ZBF	ZVO ₂	ZGW	DABD	ZAVO ₂	Art. NH ₃	Ven. NH ₃	Art. Pyruvat	Ven. Pyruvat
1	38	53.5	2.6	1.5	80	4.94	2.1	2.0	...	...
2	42	34.9	2.6	2.4	82	7.56	1.8	1.5	1.8	1.6
3*	65	42.6	2.1	2.2	93	5.00	0.4	0.4	...	...
4*	65	44.3	1.9	2.1	95	4.19	...	...	...	...
5	40	44.8	2.0	1.8	82	4.46	...	...	...	...
6	44	36.1	2.6	3.5	125	7.26	...	...	...	...
7	53	49.1	2.9	2.3	115	5.97	...	...	...	...
8	55	52.7	2.0	1.8	95	3.87	...	...	...	...
9	58	38.6	2.5	2.3	87	6.56	1.2	1.1	1.6	1.5
10	59	55.5	2.4	1.3	74	4.37	2.5	2.3	1.8	1.6
11	62	54.9	1.6	2.1	115	2.98	...	...	...	...
12	51	32.1	2.1	2.3	74	6.45	...	...	...	...
13	65	43.3	2.0	1.8	77	4.66	3.9	3.7	1.4	1.3
14	46	55.8	1.8	1.1	64	3.26	1.8	1.6	2.5	2.4
15	70	45.9	3.8	2.5	117	8.19	...	...	...	...
16	60	44.1	2.1	1.5	67	4.87	1.7	1.4	2.3	2.1
17	34	52.0	2.8	1.8	92	5.39	0.6	0.5	2.1	1.8
18*	43	54.8	2.1	1.6	87	3.80	0.8	0.7	1.4	1.2
19*	43	62.8	2.0	1.5	91	3.26	1.1	0.8	...	...
20	42	44.8	2.5	2.0	88	5.66	2.2	2.0	1.7	1.5
Mittelwerte										
	52	47.1†	2.3†	2.0	90	5.14†	1.7	1.5	1.8	1.7

Tab. XXXIII. Legende siehe S. 111

Legende zu Tab. XXXIII von S. 110:

Tab. XXXIII (nach FAZEKAS et al., 1956).

Der zerebrale Metabolismus bei einem wachen Patienten mit Leberinsuffizienz.

Für die Tabellen XXXIII - XXXV gilt: ZBF (zerebraler Blutdurchfluß) in ml/100 g Gehirn/min; ZVO₂ (zerebraler Sauerstoffverbrauch) in ml/100 g Gehirn/min; ZGW (zerebraler Gefäßwiderstand) in mm Hg/ml Blut/100 g Gehirn/min; DABD (durchschnittlicher arterieller Blutdruck) in mm Hg; ZAVO₂ (zerebrale arteriovenöse Sauerstoffdifferenz) in Volūmen-%; Art. NH₃ = arterieller Ammoniakspiegel in µg/ml; Ven. NH₃ = venöser Ammoniakspiegel in µg/ml; Art. Pyruvat und Ven. Pyruvat entsprechend in mg/100 ml.

*Patient mit Ecks Fistel; † signifikant p kleiner 0,05 und ‡ signifikant p kleiner 0,01, ††p kleiner 0,02, wenn verglichen mit Normalwerten: ZBF 54, ZVO₂ 3,3, ZAVO₂ 6.

Patient	Alter	ZBF	ZVO ₂	ZGW	DABD	ZAVO ₂	Art. NH ₃	Vcn. NH ₃	Art. Pyruv.	Vcn. Pyruv.
1	41	48.8	2.1	1.2	59	4.32	2.3	2.2	1.5	1.4
2	59	41.5	1.8	1.7	72	4.43	...	...	...	...
3	40	55.2	2.6	1.0	57	4.63	1.0	0.7	...	...
4	40	39.1	1.3	2.7	105	3.23	...	...	...	...
5	63	28.3	1.1	3.0	86	3.79	...	...	...	...
6	54	24.2	1.3	3.7	90	5.44	...	...	...	...
7	63	23.2	1.8	2.2	50	7.91	...	...	...	...
8*	51	54.2	2.2	2.2	120	4.01	1.5	1.4	...	...
9	54	72.8	1.7	0.8	58	2.34	2.2	2.0	...	...
10	55	37.3	1.8	1.9	69	4.76	2.0	1.8	2.0	1.8
11	62	59.8	1.6	2.1	125	2.70	...	...	...	...
12	40	37.6	2.2	2.1	79	5.88	...	...	...	...
13	76	40.8	1.8	1.5	61	4.35	2.4	2.2	...	...
14	60	27.0	1.0	1.8	49	3.87	2.6	2.2	4.2	4.0
15	42	38.8	1.8	1.8	70	4.51	1.3	1.0	2.1	1.9

Mittelwerte

	53	41.9	1.7†	2.0	77	4.41	1.9	1.7	2.4	2.3
--	----	------	------	-----	----	------	-----	-----	-----	-----

Tab. XXXIV (nach FAZEKAS et al., 1956).

Der zerebrale Metabolismus bei mäßiger zerebraler Dysfunktion und Leberinsuffizienz.

Siehe im übrigen Legende von Tab. XXXIII

Patient	Alter	ZBF	ZVO ₂	ZGW	DABD	ZAVO ₂	Art. NH ₃	Ven. NH ₃	Art. Pyruvat	Ven. Pyruvat
1	42	51.7	2.0	1.5	80	3.97	2.5	2.2	...	...
2	52	58.9	1.5	0.8	46	2.60	3.7	3.6	...	...
3	47	36.4	1.9	1.8	64	5.19	...	2.2	...	...
4	59	40.4	1.8	2.0	82	4.52	...	...	...	...
5	27	28.7	1.7	3.2	92	6.04	...	...	...	...
6	35	41.6	1.6	1.3	54	3.77	...	...	...	...
7	47	37.8	1.6	1.4	54	4.36	4.3	4.0	3.2	3.1
8	76	35.5	2.0	1.6	56	5.68	2.4	2.3	2.5	2.4
9	76	29.4	1.7	1.6	46	5.79	1.4	1.2	2.1	1.9
10	55	37.9	0.9	1.5	55	2.31	1.9	1.7	1.0	0.9
11*	51	45.3	1.9	2.5	120	4.11	2.6	2.4	...	...
12*	42	41.9	1.2	1.1	47	2.96	3.9	3.6	...	...
13	59	43.7	0.9	1.9	84	2.12	...	...	...	...
14	65	41.2	1.8	1.6	66	4.32	...	...	...	...
15	65	31.4	1.2	1.8	56	3.68	1.3	1.1	3.2	...
16	60	32.0	1.2	1.4	45	3.66	2.3	2.1	3.0	2.7

Mittelwerte

54	39.6	1.6tt	1.7	65tt	4.07	2.6tt	2.4	2.5	2.2
----	------	-------	-----	------	------	-------	-----	-----	-----

Tab. XXXV (nach FAZEKAS et al., 1956).

Der zerebrale Metabolismus während des hepatischen Komat.

Siehe im übrigen Legende von Tab. XXXIII

signifikant reduziert. Bei Patienten im Koma ist die weitere Reduzierung des Sauerstoffverbrauchs nicht mehr meßbar: Jedoch ist bei diesen der Blutammoniakgehalt signifikant erhöht. Jeweils von einigen Patienten jeder Gruppe wurden EEGs gemacht. Drei Beispiele finden sich in Abb. 30-32. Bei den 4 EEGs der geistig frischen Gruppe waren nur zwei völlig normal. Eines davon zeigt Abb. 30. Die anderen sind nicht abgebildet. Sie zeigten bereits eine Erniedrigung der Frequenz auf 6-7/sec bei einer Zweitaktivität von 1,5-3 Wellen/Sekunde. Von 12 Patienten mit beginnendem hepatischen Koma war keines normal. Eines zeigte schnelle Aktivität bei diffuser niedriger Amplitude, vier zeigten schnelle gemischte Aktivität, drei zeigten abnorm langsame Aktivität (1,5 - 7 Wellen/Sekunde) und zwei zeigten die in Abb. 31 wiedergegebene Form von langsamen Wellen mit überlagerter schneller Aktivität. Von den 12 EEGs dieser Gruppe zeigten 7 theta-Wellen mit einer Frequenz von 4-7 Wellen/Sekunde. An 25 Patienten im tiefen hepatischen Koma waren alle EEGs abnorm und zeigten einen gewissen Grad an Verlangsamung. Die Amplituden waren bei 16 EEGs höher als normal und bei 8 EEGs lag eine Unterdrückung von normalen Komponenten vor. 9 EEGs hatten eine Frequenz von 0,5 bis 7 Wellen/Sekunde, weitere 9 eine Frequenz von 0,5 bis 4 Wellen/Sekunde und 7 EEGs zeigten 5-6 Wellen/Sekunde. 10 EEGs, wobei eines in Abb. 32 dargestellt ist, zeigten hohe Amplituden bei irregulärem, langsamem, unorganischem Rhythmus. Vier von diesen zeigten wiederum "spikes".

Bei den zuletzt genannten genannten von FAZEKAS et al. al. (1956) vorgelegten Ergebnissen zeigt sich an der geringfügigen arteriovenösen Ammoniumdifferenz im Blut, daß bei allen drei Gruppen, also auch schon bei der ersten, eine Erschöpfung der Stoffwechselreserven mit beginnender Entgleisung durch Ammoniumvergiftung vorliegt. Dies wird auch deutlich durch die bereits bei der ersten

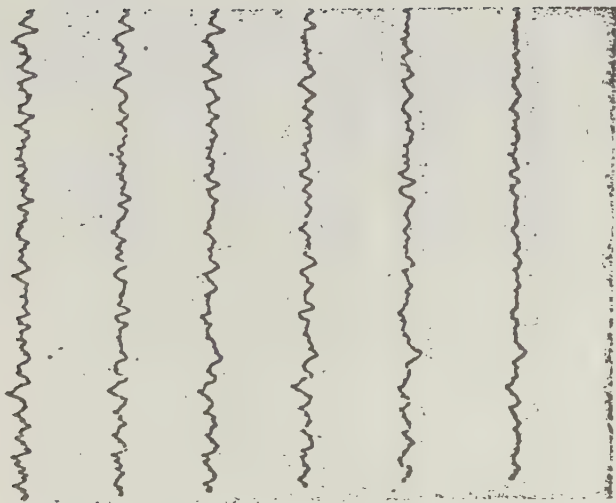


Abb. 30 (nach FAZEKAS et al., 1956).
EEG eines wachen Patienten mit
Leberinsuffizienz.



Abb. 31 (nach FAZEKAS et al., 1956).
EEG bei moderater zerebraler Dysfunktion
und Leberinsuffizienz.

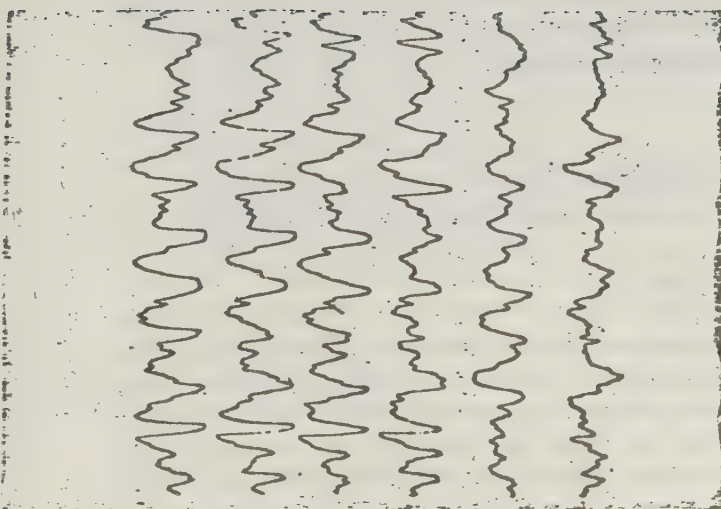


Abb. 32 (nach FAZEKAS et al., 1956).
Elektroenzephalogramm im Koma hepaticum.

Gruppe stark reduzierten Werte für den zerebralen Sauerstoffverbrauch von 2,3 ml/100g Gehirn/Minute im Vergleich zum Normalwert bei Gesunden, der bei 3,5 liegt. Von den bei der ersten Gruppe gemachten EEGs wiesen von vieren bereits zwei deutliche pathologische Zeichen auf. Nur das EEG kann also in diesem Stadium noch zuverlässig Auskunft über den Grad der Ammoniakschädigung am Gehirn geben. Zwischen der zweiten Gruppe mit leichterem bis schwerem Durchgangssyndrom und der dritten Gruppe im Koma hepaticum (schwerstes Durchgangssyndrom), die sich also im klinischen Bild ganz deutlich unterscheiden, läßt sich ein signifikanter Unterschied im zerebralen Sauerstoffverbrauch nicht messen. Hierzu ist zu sagen, daß verschiedene Strukturen im Gehirn verschieden sauerstoffempfindlich sind, wobei generell die phylogenetisch jüngeren am ersten vom Ausfall betroffen, was sich z.B. in den psychischen Störungen kundtut, und danach erst die phylogenetisch ältesten mit dem Atemzentrum in der Medulla oblongata. Da die letztgenannten Hirnstrukturen quantitativ geringer sind kann sich eine leichte Erniedrigung des Sauerstoffverbrauchs dieser wichtigen Bereiche nicht in den Meßergebnissen der hier besprochenen Versuche widerspiegeln.

7. Unterschiedliche Wirkung der Ammoniakintoxikation auf den Gehirngehalt von ATP und Phosphokreatinin in Cortex und Caudex

SCHENKER et al. (1967) konnten durch Versuche an Ratten in der Tat Unterschiede im zerebralen Metabolismus bei Ammoniakintoxikation zwischen Cortex und Truncus Cerebri (sive Caudex) nachweisen. Sie studierten dazu den Gehalt an Adenosintriphosphat, Phosphokreatinin, Glucose und Glykogen sowohl im Gehirnstamm wie im Cortex nach Ver-

giftung von Ratten mit Ammoniumazetat. Die Ratten erhielten intraperitoneal 60 mg Ammoniumazetat/100g Körpergewicht, wurden darauf nach 2-3 Minuten übererregbar, schläfrig nach 4-5 Minuten und kamen weitere 3 Minuten später ins Koma. Im Koma verblieben sie 20-30 Minuten. Ratten, die dabei tonisch-klonische Konvulsionen von periodischem Verlauf spontan entwickelten, wurden leider nicht weiter untersucht. Die komatöse Giftwirkung konnte klar durch Anreicherung von Ammoniak im Gehirn nachgewiesen werden. Hierbei kam es jedoch zu einer Steigerung des Gehirnammoniaks gleichmäßig über das ganze Gehirn, die 15 Minuten nach der Vergiftung das 13-fache des Ausgangswertes erreichte. Siehe dazu Abb. 33. Während jedoch beim kortikalen ATP-bestand und Phosphokreatiningehalt keine Änderung auch während des Komas nachgewiesen werden konnte, fiel im Gegensatz dazu der ATP-Gehalt des Gehirnstamms nach anfänglicher Unveränderlichkeit bei 2,5 Minuten nach der Ammoniumazetatinjektion um 28,1 %, gemessen am Anfangswert von $1,28 \pm 15 \mu\text{mol}/\text{Gramm}$ ab. Der Phosphokreatiningehalt des Gehirnstammes war bereits nach 2,5 Minuten um 62,2 % und nach 5 Minuten um 96 % des Ausgangswertes von $1,02 \pm 38 \mu\text{mol}/\text{Gramm}$ gesunken (Siehe dazu die Abb. 34 und 35). Im Stadium des Präkomas nach 2,5 Minuten waren die Tiere wach, aber übererregbar. Obwohl in diesem Stadium der Ammoniakspiegel des Gehirns im Gewebe nur relativ geringfügig erhöht war, so zeigt doch der rasche Abfall des Phosphokreatiningehaltes im Gehirnstamm um 62,2 %, daß bereits hier der zerebrale Energiemetabolismus stark beeinträchtigt ist. Zum selben Zeitpunkt erreicht man beim Adenosintriphosphat noch Normalwerte. Gerade das Stadium des Präkomas ist jedoch in der Klinik das eigentlich interessante und wird hier leider bei diesen Versuchen relativ schnell durchgeschritten.

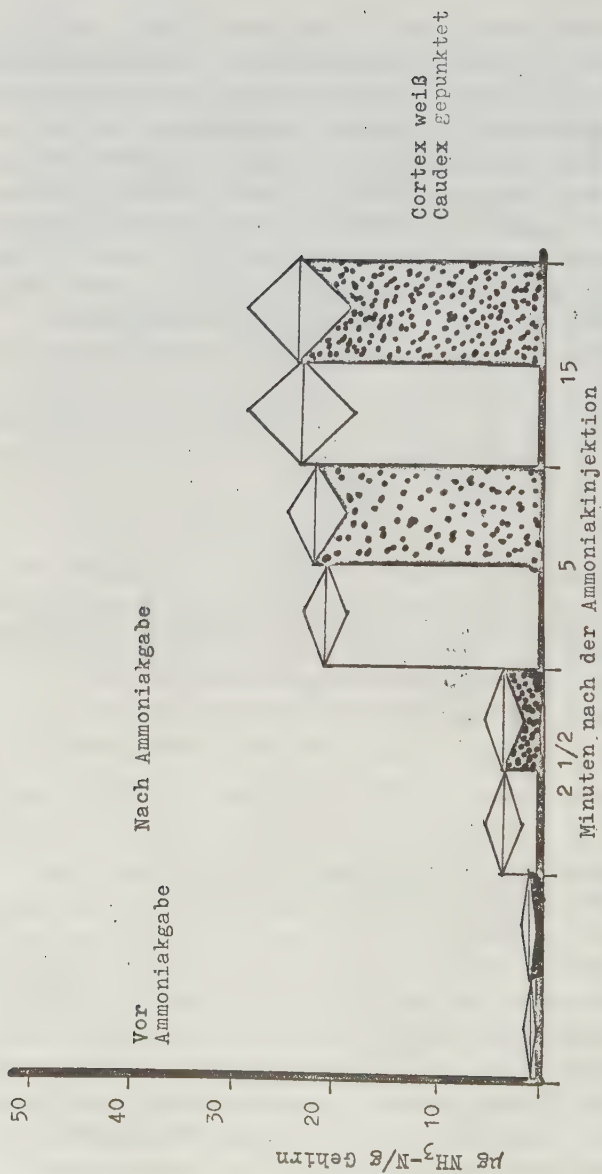


Abb. 33 (Werte nach SCHENKER et al., 1967). Der Ammoniakgehalt im Hirnstamm (Caudex) und Cortex nach Gabe von Ammoniumazetat. Gezeigt wird die absolute Erhöhung nach Ammoniakinjektion bei jeweils 25 Messungen. Angegeben sind Mittelwerte und ihre Standardabweichung.

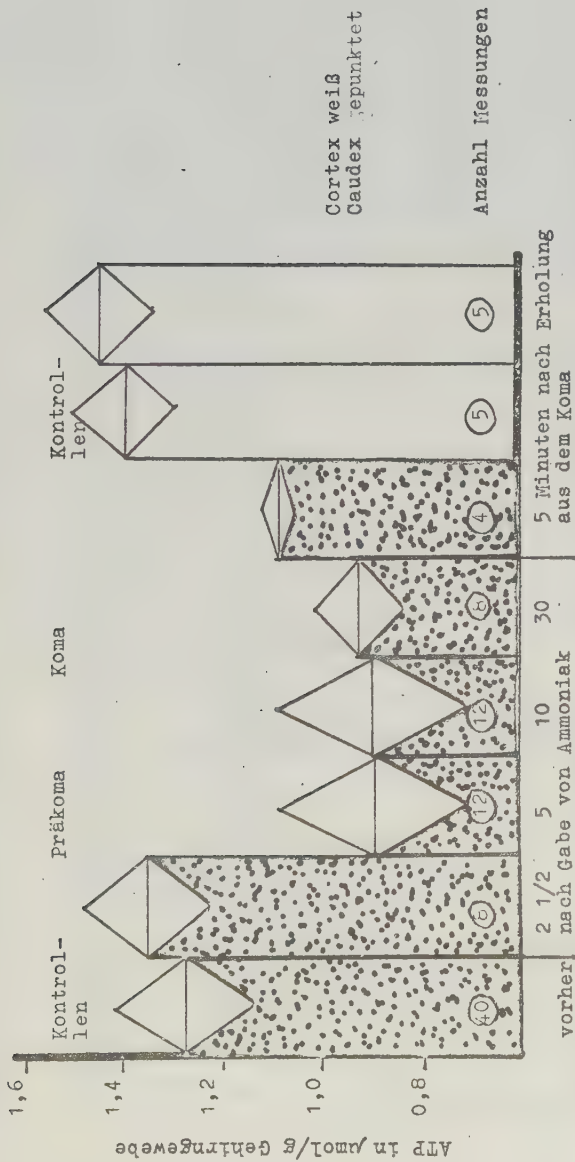


Abb. 34 (Werte nach SCHNEKER et al., 1967). Der ATP-Gehalt von Cortex und Hirnstamm (Caudex) nach Ammoniakintoxikation. Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardabweichung.

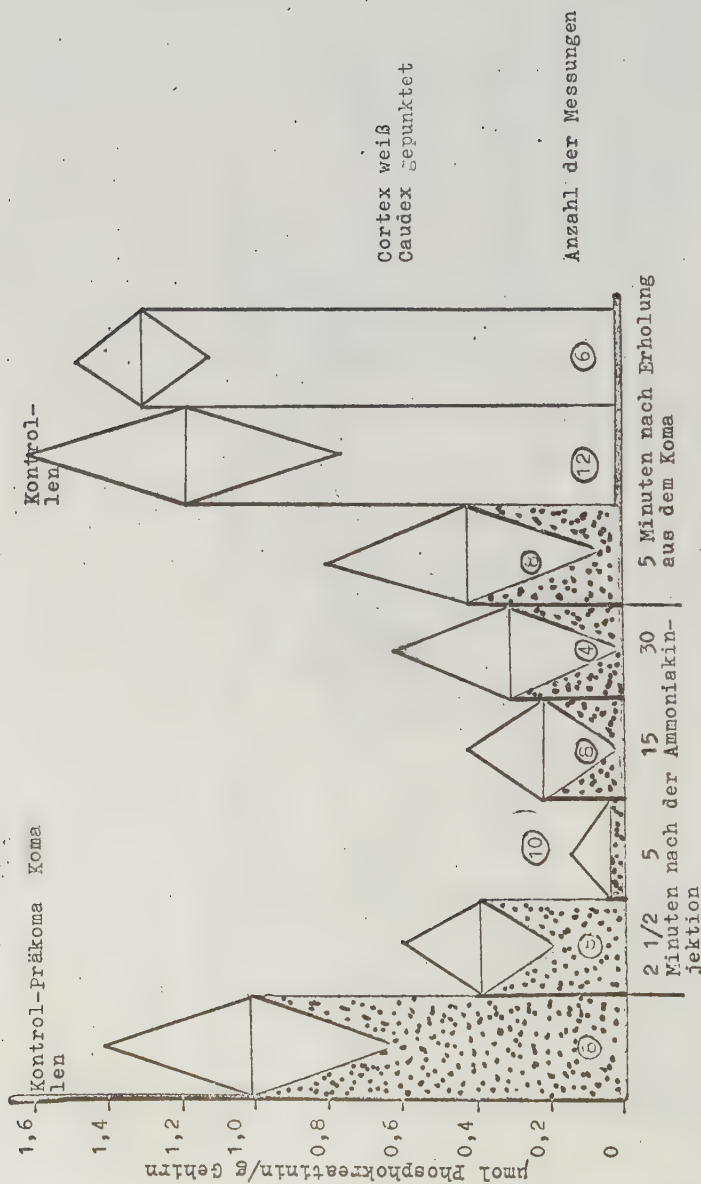


Abb. 35 (Werte nach SCHENKER et al., 1967). Die Phosphokreatinkonzentration von Cortex und Stamm (Caudex) nach Ammoniakinjektion. Angegeben wurden Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie die Anzahl der Messungen.

Bei der Rückentwicklung des bei diesen Ratten künstlich erzeugten Ammoniumintoxikations-Durchgangssyndroms zeigt sich jedoch, daß auch 5 Minuten nach dem Erwachen aus dem Koma, wobei die Tiere als Zeichen ihres Durchgangssyndroms eine gewisse Schläfrigkeit zeigen, der ATP-Spiegel im Gehirnstamm noch 15,3 % unter dem Kontrollwert liegt und der Phosphokreatiningehalt des Gehirnstamms zum selben Zeitpunkt erst 43 % des Normalwertes erreicht hat.

8. Glukosespiegel im Gehirn beim Koma hepaticum

Die Werte für Glukose und Glykogen zeigt Tab. XXXVI.

Im Koma ist der Glukosespiegel um etwa 60 % erniedrigt. Ein Unterschied zwischen Cortex und Gehirnstamm ließ sich nicht feststellen. Bei künstlicher Erhöhung des Glukosegehaltes im Gehirn durch Infusion konnte keine klinische Besserung der Tiere erreicht werden.

9. Einfluß der Ammoniakintoxikation auf den Laktat- und Pyruvat-Gehalt des Gehirns

Die Meßergebnisse der Laktat- und Pyruvatkonzentration finden sich in Tab. XXXVII. Die Zahlen zeigen keine eindeutigen Unterschiede im Laktatgehalt zwischen Cortex und Gehirnstamm, jedoch steigen die Laktatwerte im Gehirn bereits zu Beginn des Komats 5 Minuten nach der Ammoniuminjektion, während die Pyruvatwerte erst etwa gegen Ende des Komats sich erhöhen.

10. Auswirkung von Hypoxie auf den ATP- und Phosphokreatininspiegel des Gehirns

Als besonders interessant und aussagekräftig können jedoch Ergebnisse von Versuchen gewertet werden, in denen SCHENKER et al. (1967) Ratten einem O_2 -Gehalt von 5,5 % Sauerstoff 5 oder 30 Minuten lang aussetzten. Die Ratten wurden ataktisch und schläfrig. Während die bei dieser zerebralen Hypoxie gemessenen Laktat- und Pyruvatwerte durchaus denen der vorgenannten Tabelle XXXVI glichen, so blieben sowohl die kortikalen als auch die Gehirnstammkonzentrationen von ATP der hypoxämischen Tiere im Bereich der Kontrollwerte. (siehe Tab. XXXVII).

11. Spezifische Giftwirkung des Ammoniaks durch Erniedrigung des ATP- und Phosphokreatininspiegels des Gehirns und ihre mögliche Auswirkung auf die Nerven- erregung

Mit den soeben besprochenen Versuchen konnte also gezeigt werden, daß eine direkte Giftwirkung des Ammoniaks auf die Konzentration von Adenosintriphosphorsäure und Phosphokreatinin besteht und somit auf die Nerven-erregung und die Resynthese des Acetylcholins einen entscheidenden Einfluß hat. Die Rolle des Acetylcholins und der Cholinesterase in der Theorie von NACHMANSON wird in folgendem Schema wiedergegeben (Abb. 36). Interessant ist hierbei, daß das elektrische Organ gewisser Fische wie z.B. des Zitteraals sehr reich an Phosphokreatinin ist, da es die unmittelbare Quelle energiereicher Phosphatverbindungen für die Regeneration von Adenosintriphosphorsäure (ATP) darstellt.

	Kontrollen		Minuten nach Ammoniakinjektion			
			2 1/2		5	
	Cortex	Caudex	Cortex	Caudex	Cortex	Caudex
Glucose Mittelwert	27,74	25,13	20,62	19,52	12,51	11,24
und Stan-	± 5,42	± 5,01	± 4,47	± 3,58	± 9,64	± 9,51
dardabweichung						
% Abnahme			28,6	26,1	61,9	62,3
von Kontrollwert						
Glykogen Mittelwert	68,38	69,69	57,77	54,21	50,57	50,97
und Stan-	± 8,25	± 14,14	± 6,49	± 13,70	± 8,06	± 13,38
dardabweichung						
% Abnahme			15,5	22,2	26,1	26,9
vom Kontrollwert						

Tab. XXXVI (nach SCHENKER et al., 1967). Der Effekt von Ammoniak auf die Glukose- und Glykogenkonzentration im Gehirn.
Die Abnahme der Konzentrationen war signifikant.
Die angegebenen Mittelwerte mit Standardabweichung wurden aus jeweils 7-20 Messungen gewonnen. Zur Bestimmung der Caudexwerte wurden gewöhnlich dieselben Versuchstiere mehrmals bestimmt.
Die absoluten Werte der Blutglukosekonzentration betrug bei Kontrolltieren 103,8-12,8 mg/100ml und fünf Minuten nach Ammoniakgabe 108,8- 18,1 mg/100ml.

	Minuten nach Ammoniak	Lactat		Pyruvat	
		Cortex	Hirnstromen	Cortex	Hirnstromen
		mg/100 g Gehirngewicht		mg/100 g Gehirngewicht	
		Blut		Blut	
		mg/100 ml		mg/100 ml	
Kontrolle		17.5 ± 2.6	26.8 ± 5.4	1.68 ± 0.40	1.39 ± 0.33
			18.7 ± 4.0		0.59 ± 0.69
Ammoniakinjektion	2½	21.8 ± 5.5 (KS)	26.8 ± 5.0 (KS)	1.79 ± 0.24 (KS)	1.25 ± 0.15 (KS)
	5	29.5 ± 8.7 (69.1%)	42.0 ± 5.6 (57.0%)	1.92 ± 0.52 (KS)	1.29 ± 0.22 (KS)
	10	33.1 ± 4.3 (91.4%)	49.0 ± 6.5 (84.1%)	1.90 ± 0.28 (KS)	1.32 ± 0.07 (KS)
	30	38.3 ± 7.6 (116.6%)	53.8 ± 11.2 (99.3%)	2.34 ± 0.35 (39.8%)	1.80 ± 0.44 (29.8%)
					0.64 ± 0.03 (KS)

Tab. XXXVII (nach SCHENKER et al., 1967). Wirkung von NH_3 auf die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen des Blutes im Gehirn.

Jeder Wert gibt den Mittelwert und die Standardabweichung von 5-20 Versuchen wieder.

Die prozentuale Vermehrung der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Vergleich zum entsprechenden Kontrollwert ist in Klammer unter dem jeweiligen Wert angegeben. Wenn der Unterschied nicht statistisch signifikant war, so steht KS für keine Signifikanz.

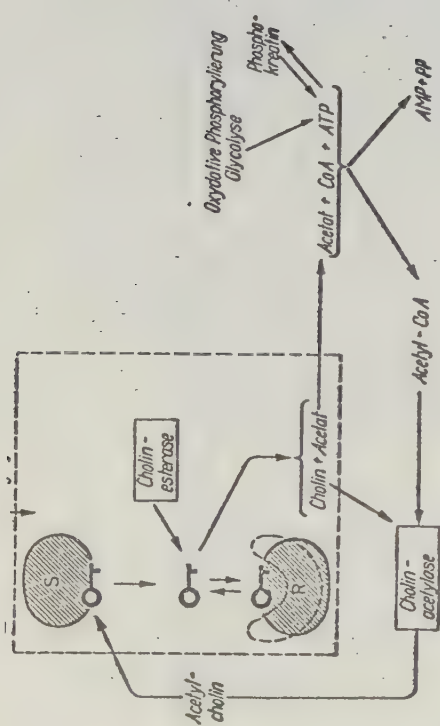


Abb. 36 (nach NACHMANSOHN 1957). Die Rolle des Acetylcholins und der Cholinesterase bei der Nervenregung.
Fortsetzung der Legende S. 128

Fortsetzung der Legende zu Abb. 36 von S. 127:

Das Acetylcholin (Schlüssel) ist im Ruhezustand an das Speicherprotein gebunden (S). Bei der Erregung wird es freigesetzt und geht auf das Rezeptorprotein (R) über, mit dem es in reversiblen Gleichgewicht steht. Diese Bindung des Acetylcholins ans Rezeptorprotein (gestrichelt gezeichnet), bewirkt die Erhöhung der Ionenpermeabilität der Membran. Das freie Acetylcholin wird schnell durch die Cholinesterase hydroliert. Die Repolarisation wird durch die Abnahme des rezeptorgebundenen Acetylcholins durch das Gleichgewicht bewirkt, mit dem dieses mit dem ans Speicherprotein gebundenen steht. Dieser elementare Erregungsvorgang steht im gestrichelten Kästchen. Resynthese der Spaltstücke über die Cholinazetylase.

12. Bemerkungen zur Erniedrigung des Gehirngehaltes an gamma-Amino-Buttersäure bei Ammoniakvergiftung

UGARTE et al. (1969) zeigen durch Versuche an Ratten mit intraperitoneal gegebenem Ammoniumchlorid, daß es zu einer signifikanten, wenn auch nur geringfügigen Verminderung des Gehaltes an gamma-Amino-Buttersäure im Gehirn kommt. Zu dieser Erniedrigung kommt es auch nach vorheriger Erzeugung einer akuten Lebernekrose mit CCl_4 , die allein an und für sich eine gewisse Steigerung des Gehirngehaltes an gamma-Amino-Buttersäure erzeugt. Die Ergebnisse finden sich in Tab. XXXVIII. Die gamma-Amino-Buttersäure entsteht aus der Glutaminsäure und ist wahrscheinlich das Zwischenprodukt von Betaïnen, d.h. vollständig methylierten Aminosäuren, die mit ihrer Zwitterionenstruktur und der biologisch aktiven CH_3 -Gruppe möglicherweise an Zell- und Nervenstrukturen eine dem Acetylcholin ähnliche Funktion haben können.

13. Bemerkungen zur Erniedrigung des Gehirngehaltes an alpha-keto-Glutarat im Ammoniakintoxikationskoma

Wie EISEMAN et al. (1955) durch ein an Hunden erzeugtes Ammoniumintoxikationskoma zeigen können, ist im Koma der Gehalt des Gehirns an alpha-keto-Glutarat beträchtlich vermindert. Fünf Beispiele davon finden sich in Abb. 37 und Tabelle IXL. Die aus dem Krebszyklus stammende alpha-keto-Glutaminsäure entgiftet Ammoniak durch Bildung von Glutamin über Glutaminsäure.

Behandlung	Anzahl	Gammaaminobuttersäure
Testfälle	9	3,58 ± 0,30 mol/g Gewicht
NH ₄ Cl	9	3,08 ± 0,31
CCl ₄	8	4,07 ± 0,35
NH ₄ Cl + CCl ₄	7	3,18 ± 0,14

Tab. XXXVIII (nach UGARTE et al., 1969).
Einfluß der Intoxikation mit CCl₄ und NH₄Cl auf den
Gehalt des Rattengehirns an gamma-Amino-Buttersäure.

Nr	α-KETOGLUTARAT-PIEGEL μg/g Gewicht	% Verunreinigung vom Kontrollwert
1. a. 531	6.9	
b. 542	2.6	38
2. a. 531	6.9	
b. 551	1.15	17
3. a. 605	1.5	
b. 465	0.48	32
4. a. 586	3.1	
b. 610	1.8	58
5. a. 665	2.8	
b. 655	1.38	49

Tab. IXL (nach EISEMAN et al., 1955).
Gehirn-alpha-keto-Glutarat-Konzentration im
ammoniakinduzierten Koma.

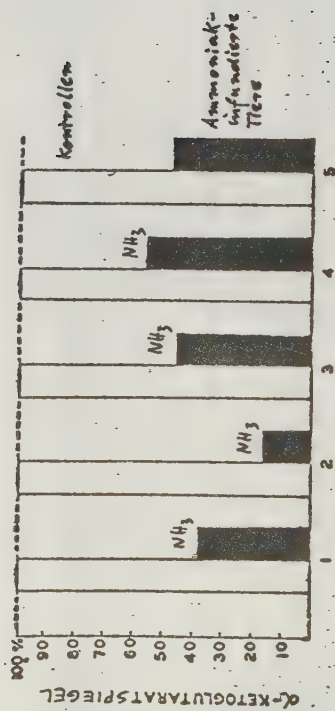


Abb. 37 (nach EISEMAN et al., 1955).
Die Reduzierung der alpha-keto-Glutarat-Konzentration
im Gehirn im Vergleich mit Kontrolltieren.

14. Metabolische Ammoniakvergiftung wahrscheinliche Ursache verschiedener Komaformen

Nach ROBERGE et al. (1969) scheint die Giftwirkung des Ammoniaks auch bei anderen Komaformen eine Rolle zu spielen, wie durch intraperitoneale Gabe von $LD_{99,9}$ -Dosen von Ammoniumsulfat, Insulin und Pentylentetrazol gezeigt werden konnte. In allen drei Fällen war der Gehirn- und Blutgehalt an Ammoniak beträchtlich erhöht. Es wurden Dosen von 10,6 mmol NH_4 -Stickstoff/kg Körpergewicht in Form von Ammoniumsulfat, 75 mg/kg Pentylentetrazol und 20 IE Insulin/kg verwendet. In allen Fällen konnte durch Gabe von 6 mmol/kg L-Arginin 100 %-iges Überleben erreicht werden. Erstaunlich ist die Tatsache, daß das L-Citrullin in derselben Dosierung die Ratten 100%-ig gegen Ammoniumsulfat und Pentylentetrazol schützt, daß damit jedoch bei der $LD_{99,9}$ -Dosis von Insulin keinerlei Schutz erreicht wurde. Der sehr unterschiedliche Blut-Glukose-Spiegel, der sich auch bei Gabe von Arginin nicht veränderte, schien keine große Rolle zu spielen. Die Werte dazu finden sich in Tab. XL. Die beträchtliche Erniedrigung des Ammoniumspiegels sowohl im Gehirn als auch im Blut nach Gabe von L-Arginin zeigt Tabelle XLI. Die Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik des Komas läßt also durchaus den Schluß zu, daß bei einer Entgleisung des Stoffwechsels, die auf verschiedene Weise erreicht wird, es letzten Endes zu einem Überwiegen der Giftwirkung des Ammoniaks kommt. Hypoglykämie und Hypoxämie allein kommt also nicht die entscheidende Bedeutung zu, die nach den bisher hier gezeigten Ergebnissen eindeutig dem Ammoniak zuzuschreiben ist.

Koma induzierendes Reagenz	Blutglucose : mg./100 ml	
	Minus Arginin.	Plus Arginin.
Kontrolle	47 ± 1.7	33 ± 1.0
Ammoniak	101 ± 4.5	104 ± 7.2
Insulin	29 ± 2.1	20 ± 8.5
Pentylentetrazol	85 ± 5.0	74 ± 4.6

Tab. XL (nach ROBERGE et al., 1969). Die Blutglukosespiegel bei Ratten unter verschiedener Behandlung. Die Experimente wurden mit Gruppen von 6 Ratten ausgeführt mit einem Durchschnittsgewicht von 176-5,3 g.

Behandlung	Blut ammoniak $\mu\text{g}/100 \text{ ml Blut}$	Zunahme	Gehirnammoniak $\mu\text{g/g feuchtes Gewebe}$	Zunahme
1. Kontrolle	$83 \pm$	1.0	4.6 ± 0.28	1.0
2. Ammonium sulfat	7850 ± 276	94.6^{**}	141 ± 14.9	30.7
3. Insulin	414 ± 101	4.9	76 ± 2.2	16.6
4. Pentylen tetrazol	2026 ± 171	24.4	90 ± 6.7	19.5
5. L-Arginin	83 ± 3.8	1.0	5.9 ± 0.43	1.3
6. L-Arginin plus Ammonium sulfat	$6300 \pm 8.9^*$	77.2	$83.8 \pm 8.0^*$	14.2
7. L-arginin plus insulin	$270 \pm 48^{**}$	3.3	$58 \pm 3.5^*$	12.6
8. L-arginin plus Pentylen tetrazol	$1218 \pm 122^*$	14.7	$45 \pm 2.7^*$	10.0

Tab. XII (nach ROBERGE et al., 1969). Blut- und Gehirnammoniakspiegel bei je 6 Ratten mit jeweils

6 Bestimmungen per Tier.

** P-Werte waren kleiner als 0,01 für alle Behandlungen verglichen zum Kontrollwert.* Die Unterschiede zwischen Plus- und Minus-Arginin-Serien waren signifikant mit P kleiner 0,01.** Die Unterschiede zwischen Behandlung 3 und 7 waren signifikant mit P kleiner 0,05.

15. Herabsetzung der Mortalität im Koma hepaticum durch alpha-keto-Glutarat und Ornithin

PARIS et al. (1970) konnten durch intravenöse Gabe einer Lösung von nicht näher bezeichneter Zusammensetzung mit alpha-keto-Glutarat und Ornithin bei Patienten im Koma hepaticum mit vorwiegend infolge Alkohols bedingter Leberzirrhose zeigen, daß sich das Elektroenzephalogramm bei Gabe von 40-50 g/die alpha-keto-Glutarat-L-+-Ornithin verbessern und die Sterblichkeit herabsetzen läßt. Bei der statistischen Bearbeitung wurden die pathologischen Abweichungen der EEGs in fünf Grade eingeteilt. Die Ergebnisse finden sich in Tab. XLII und Abb. 38.

16. Behandlung eines Leberkomas mit Arginin und Glutaminsäure

REINELT et al. (1969) berichten, wie in einem Fall von Leberkoma bei einer etwa siebzigjährigen Frau nach Aszitespunktion mit Desorientierung und motorischer Unruhe die psychische Bewußtseinsklarheit und Orientierung durch Infundierung von zwei Serien (7mal 500 ml/die) einer Sorbitollösung, die neben Kalium- und Natriumionen vor allen Dingen auch L-Arginin-Monohydrochlorid (32,8 g/Liter) und L-Glutaminsäure (22,9 g/Liter) enthielt, wiederkehrte.

17. Orale Harnstoffgabe und die klinischen Ammoniakintoxikationsfolgen bei Patienten mit Eck'scher Fistel

Bei Patienten mit chirurgisch gesetzter Eckseher

	40-50 g/DIE	20-30 g/DIE	TOTAL
Überlebende	5	1	6
Gestorbene	8	10	18
Total	13	11	24

Tab. XLII (nach PARIS et al., 1970).
 Behandlung des Koma hepaticum von vorwiegend
 durch Alkohol bedingter Leberzirrhose mit
 intravenöser Gabe von alpha-keto-Glutarat
 und L-+--Ornithin.

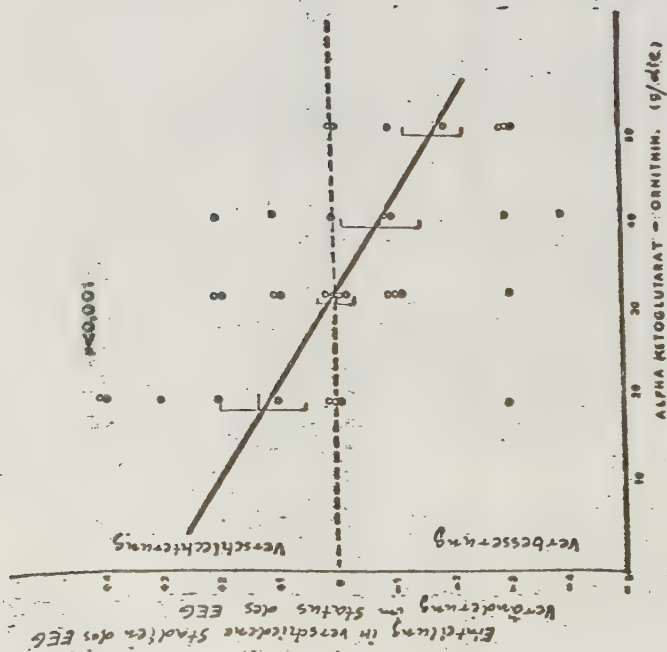


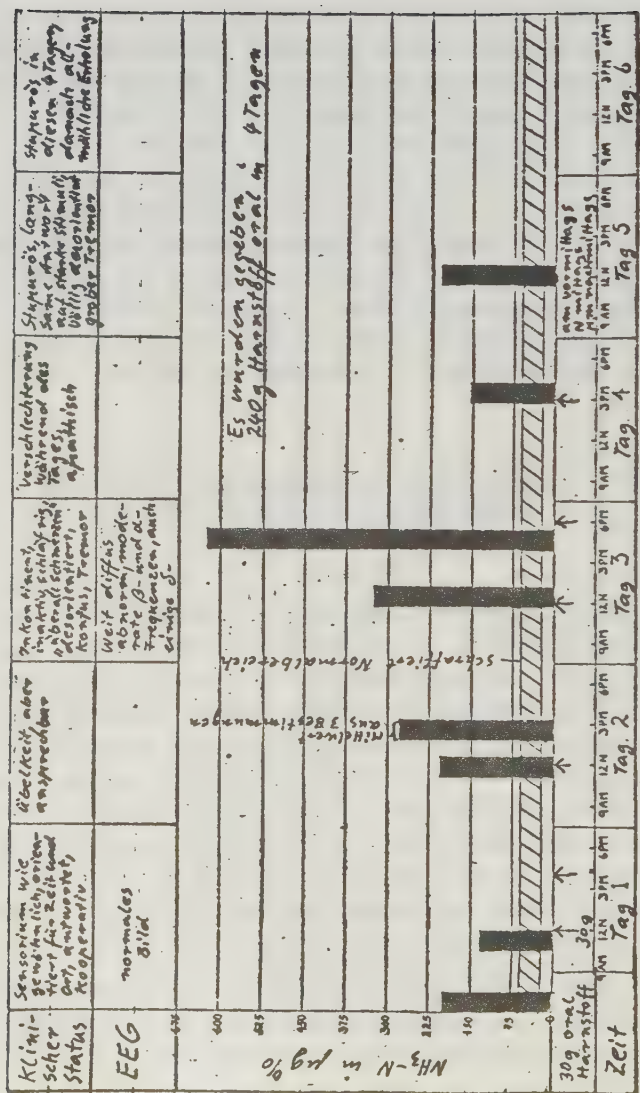
Abb. 38 (nach PARIS et al., 1970). EEG-Veränderung als Funktion der täglichen Gabe von alpha-keto-Glutarat und Ornithin.

Fistel kommt es bei oraler Gabe von Substanzen, die Ammoniak enthalten oder freimachen, zu einem episodischen Stupor (schweres Durchgangssyndrom), wie MC DERMOTT et al. (1964) zeigen konnten. Der Beginn der Symptome ist korreliert mit einer starken Erhöhung des Ammoniakspiegels im peripheren Blut und mit reversiblen EEG-Veränderungen, die denen im hepatischen Koma ähneln. Siehe dazu zwei klinische Verläufe in Abb. 39 und 40.

Die chronische metabolische Ammoniumvergiftung hat zur Folge eine irreversible Enzephalopathie, wie sie besonders im Zusammenhang mit der Eckschen Fistel beobachtet wird. Diesen organisch bedingten, irreversiblen Psychosen und neuropathischen Ausfällen entsprechen die histologisch nachweisbaren Veränderungen am Gehirn.

18. Gehirnhistopathologie mit vornehmlich Astrozytenvermehrung bei Eck'scher Fistel

Nach SHERLOCK (1958) kommt es zunächst zu einer mikroskopisch charakteristischen Veränderung mit diffuser Vergrößerung auf das 2-3-fache und Proliferation der protoplasmatischen Astrozyten. In verschiedenen Regionen des Gehirns kommt es zu einer Vermehrung der Anzahl der Astrozyten. Diese Veränderungen finden sich diffus in der grauen Substanz des Cerebrums und Cerebellum, im Putamen und im Globus pallidus. Die Nervenzellen dagegen zeigen nur äußerst geringfügige Änderungen. Diese Veränderungen scheinen spezifisch für die Ammoniakvergiftung bei Leberkrankheiten zu sein. Man konnte dergleichen nicht nachweisen bei zerebraler Anoxie, bei Vitamin-B₁₂-Mangel, bei Kopfverletzungen oder Hypoglykämie. Die Erhöhung der Anzahl der Astrozyten wird als bleibend angenommen während man die Vergrößerung der Astrozyten als evt.



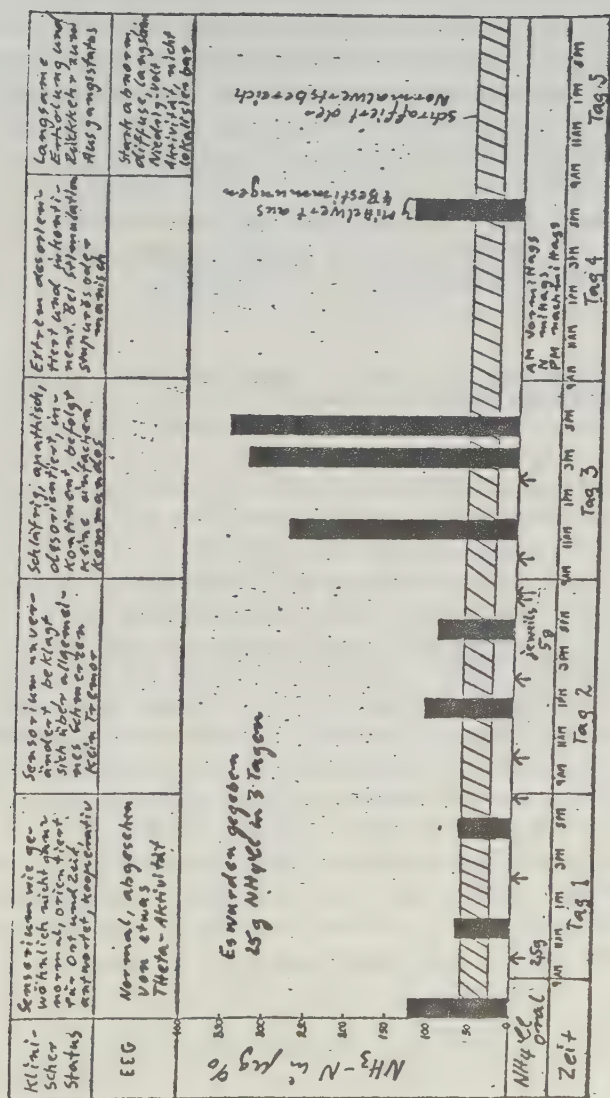


Abb. 40 (nach MC DERMOTT et al., 1954).
Der Effekt einer oralen Gabe von Ammoniumchlorid auf den klinischen Status, das EEG und die Ammoniakkonzentration im peripheren Blut.

reversibel ansieht. Die beschriebenen Veränderungen können sich je nach der Schwere der Ammoniakvergiftung im hepatischen Koma bereits innerhalb weniger Tage entwickeln. In ganz chronischen Fällen kommt es dagegen zur zerebralen Degeneration mit Gehirnerweichung, Cortexverdünnung mit neuronaler Degeneration besonders in den tieferen Schichten des Cortex. Demgegenüber sind die Veränderungen bei diesen chronischen Fällen in den Basalganglien weniger konstant und lassen deshalb vermuten, daß der zerebrale Cortex am leichtesten irreversibel geschädigt wird.

19. Astrozytenvermehrung bei experimentell gesetzter Eck'scher Fistel

Bei der Erforschung der Enzephalopathie bei Eckscher Fistel in Versuchen mit Rhesusaffen und normalen sowie im Darm keimfrei gemachten Hunden durch KLINE (1969) zeigte sich, daß Hunde eine größere Empfindlichkeit gegenüber Ammoniakintoxikation, erzeugt durch proteinreiche Ernährung, haben als Rhesusaffen oder Primaten. Die Hunde bekamen eine Nahrung mit 24% Protein, die Affen zur Hälfte mit 22 und die andere Hälfte mit 42 % Proteingehalt. Bei den Hunden kam es bereits innerhalb von 3-4 Monaten nach der Bildung der Eckschen Fistel zu einer schweren, irreversiblen Enzephalopathie, während die Affen hingegen noch keine neuropathologisch nachweisbare Ausfallssymptome zu zeigen schienen. Interessant ist, daß sich bei den im Darm keimfrei gehaltenen Hunden fast genau dieselben pathologischen Veränderungen am Gehirn feststellen ließen wie bei den Hunden mit normaler Darmflora. Es ergab sich sogar eine geringe zahlenmäßige Verschlechterung. Bei den "keimfreien"

Hunden waren in Gehirnschnitten 10,3 Astrozyten/350 nm Diameter Feld, bei gewöhnlichen Hunden 9,8; bei Kontrolltieren wurde der Normalwert mit 2,2 festgestellt. Rhesusaffen mit hoher Proteindiät hatten 11,7 Astrozyten/Feld mit 350 nm Diameter, mit normaler Diät 5,9, und bei Kontrolltieren fand sich ein Normalwert von 3,4.

20. Therapeutische Anwendung der Ammoniak-intoxikation zur Behandlung von Patienten mit endogener Depression.

PEGHINI (1968) berichtet über die EEG-Veränderungen bei der konvulsiven Schocktherapie von Patienten mit depressiver Psychose (zyklothyme Depression) bei intravenöser Injektion von 8-15 ccm 5%-igem Ammoniumchlorid. Bei Ableitung der EEGs nach der klassischen Methode tauchten bei 8 ccm NH_4Cl -Lösung nach zirka 15-20 Sekunden vorzugsweise in den anterioren Ableitungen bilateral Wellen mit einer Frequenz von 3-4/sec auf. Diese blieben 3-4 Sekunden nach Auftreten der Muskelstörungen gut sichtbar. Sie konnten sich also weder während des Anfalls noch während der Muskelstörungen stabilisieren. Gegen Ende des Schocks wurde der normale Biorhythmus wiedererlangt (siehe Abb. 41). Auch nach langsamer intravenöser Gabe von 5-8 ccm NH_4Cl -Lösung, über 2-3 Minuten verteilt, kam es wieder zu eigentümlichen Konvulsionen. Niemals kam es dagegen zu Konvulsionen, wenn 15 ccm NH_4Cl gegeben wurden, davon 10 ccm innerhalb einer Minute und der Rest schnell, um den Anfall auszulösen. Hierbei dehnten sich nach 15-20 Sekunden delta-Wellen diffus über alle Ableitungen aus, waren jedoch in den vorderen Ableitungen größer und symmetrisch bilateral. Nach weiteren 10-15 Sekunden nahmen die Ableitungen bereits

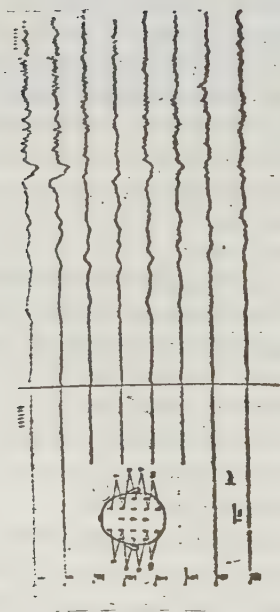
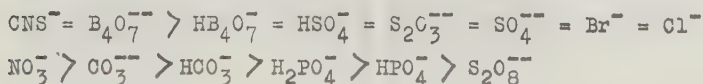


Abb. 41 (nach PEGHINI 1968). EEG nach schneller intravenöser Gabe von 8 cm einer 5-%-igen NH_4Cl -Lösung, wobei Krampfanfälle auftraten.

wieder einen normalen Aspekt an. (Siehe dazu Abb. 42-44). Die Patienten zeigten nach der Injektion verschiedene Zeichen eines Durchgangssyndroms, ohne jedoch das Bewußtsein zu verlieren: Polypnoe, Engegefühl, Angstgefühl, Gefühl drohender Ohnmacht und das Sehen gleißender Sterne.

21. Aufstellung der Ammoniumsalze nach ihrer Konvulsionen erzeugenden Wirkung

Für die unterschiedlich konvulsive Wirkung des Ammoniumions hat IWAHASHI (1956) in ausführlichen Versuchen mit Ratten und Mäusen eine Erklärung gesucht. Die Konvulsionen konnten bei niedrigerer Temperatur zu einem guten Teil unterdrückt werden. Die geringste Stärke bei anorganischen Salzen hatte NH_4CNS , wo 0,2 ml einer 0,5 n-Lösung je 10 Gramm Körpergewicht Konvulsionen hervorriefen. Im übrigen nahm die Konvulsionen erzeugende Wirkung anorganischer Ammoniumsalze in der Reihe ihrer Anionen wie im Folgenden dargestellt ist ab:



Bei den organischen Salzen kam es zu Konvulsionen bei Injektion von 0,1 mol Ammoniumoxalat, 0,05 mol Ammoniumkarbolat, 0,2 mol Ammoniumsalizylat, 0,3 mol tribasischen Ammoniumzitrats. Die Mäuse wogen 15-18 g und erhielten 0,1 - 0,2 ml/10 g Gewicht molarer Lösung des Ammoniumsalzes. Beim Ammoniumzitrats hing die Konvulsionen hervorrufende Wirkung vom Gehalt des Ammoniaks ab und nahm also vom monobasischen bis zum tribasischen Ammoniumzitrats zu. Die Stärke der Ammoniumkomponenten von organischem

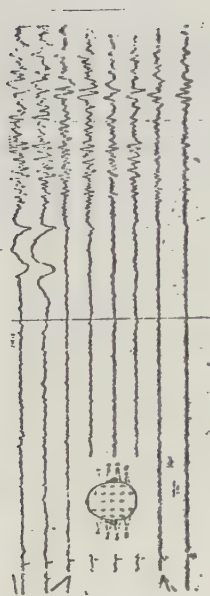


Abb. 43 (nach PEGHINI 1968). Legende wie in Abb. 42.

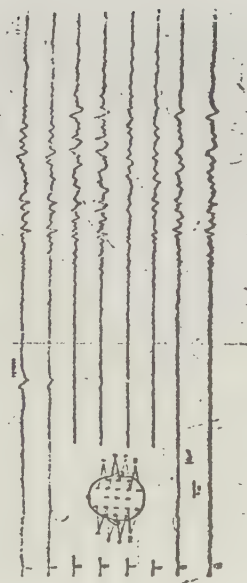


Abb. 44 (nach PEGHINI 1968). Legende wie in Abb. 42.

Charakter, Konvulsionen hervorzurufen, nahm in folgender Reihenfolge ab:

Ammonium-Carbamat = mono- und bibasisches Ammonium-Malat =
= Ammonium-Format > Ammonium-Azetat = (zum Vergleich
Ammoniumchlorid) = Ammonium-Benzoat = mono- und
bibasisches Ammonium-Succinat > Ammonium-Laktat

Die schwache Konvulsionen erzeugende Wirkung bei Milchsäure, Phosphorsäure und Bikarbonat ist wohl mit Sicherheit auf die Pufferfunktion dieser Substanzen zurückzuführen. Die niedrigste Konvulsionen erzeugende Wirkung hat Ammonium-Laktat, überhaupt keine zeigte $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$.

22. Der Einfluß des ph-Wertes auf die Giftwirkung des Ammoniak

Daß Veränderungen im ph-Wert einen Einfluß auf die Giftigkeit von Ammoniak nehmen können, zeigen WARREN et al. (1962). Bei Untersuchungen an Mäusen konnte gezeigt werden, daß die LD_{50} -Grenze von Ammoniumkarbonat bei Senkung des ph-Wertes durch intravenöse Injektion von HCl bedeutend erhöht werden kann. Bei ähnlicher Senkung des ph-Wertes in Form einer respiratorischen Azidose durch Hyperventilation von CO_2 in 8%-iger Konzentration konnte der Wert der LD_{50} nicht geändert werden, obwohl die Gehirnammoniakkonzentration nach 1 Minute erheblich gesenkt war. Bei Einatmen von 20% Kohlendioxyd kam es sogar zu einer Erhöhung der Giftwirkung, was sich in einem Senken von LD_{50} anzeigt und auch im gemessen am Kontrollwert erhöhten Ammoniakwert des Gehirns nach einer Minute. Die Ergebnisse finden sich in Tab. XLIII und XLIV.

	$LD_{50} \pm SA$ mg/kg	$pH \pm SA$	Gehirn-Ammoniak-Konzentration $\mu g/100g \pm SA$ (Standardabweichung)			
			Anfangs- Wert	Wert bei 20 sek minutenausgangswert	Wert bei 1 min minutenausgangswert	Wert bei 3 min minutenausgangswert
Kontrolle	$4.81 \pm .13$	$7.50 \pm .024$	457 ± 33.4	$1,225 \pm 85.2$	$1,092 \pm 57.7$	45 ± 61.6
20% CO_2	$4.92 \pm .07$	$7.33 \pm .012$	488 ± 14.6	981 ± 63.6	685 ± 82.8	80 ± 36.9
90% CO_2 Hel	$5.43 \pm .04$ $P < .05$	$7.30 \pm .014$	435 ± 18.5	792 ± 61.8	340 ± 76.3	73 ± 93.3

Tab. XLIII (nach WARREN et al., 1962).
 Der unterschiedliche Effekt von leichter ph-
 Erniedrigung im Blut durch respiratori-
 sche und metabolische Mittel auf die Ammoniumbikar-
 bonat-Toxizität und -Passage am Gehirn.
 Die letzten drei Kolonnen beziehen sich auf die Gehirn-
 ammoniakkonzentration nach angegebenen Zeitintervall
 nach einer Gabe von 2,5 mg Ammoniumbikarbonat-Test-Dosis.
 Die Zeichen * und † bedeuten signifikanter Unterschied
 zwischen den angegebenen Zahlen (P kleiner als 0,05)
 respektive nicht signifikant.

	LD ₅₀ ± SA mg/kg/kg	pH ± SA	H ₂ N-Ammoniakkonzentration, mg/100 g ± SA (Standardabweich.)	
			Ausgangswert	Wert bei Tumor ausgangswert
Kontrolle	4.81 ± .13	7.50 ± .024	457 ± 33.4	1,092 ± 51.7
20% CO ₂	2.84 ± .37	7.03 ± .012	471 ± 31.8	1,165 ± 47.5
0.04 N HCl	6.61 ± .19 P = < .01	7.03 ± .010 P = < .01	642 ± 16.3	567 ± 38.2

Tab. XLIV (nach WARREN et al., 1962). Legende wie in Tab. XLIII.

Zur theoretischen Erläuterung dient die Tatsache, daß Ammoniak in Lösung sowohl in der unionisierten Form NH_3 als auch in der ionisierten Form NH_4^+ existiert.

23. Theoretische Erläuterung zum Überwinden der Zellbarriere durch Ammoniak

Da aber nur das unionisierte Ammoniak NH_3 sehr leicht durch die Zellmembranen dringen kann, so wird bei einer Veränderung des ph-Gradienten außerhalb und innerhalb der Zellbarriere sich der Ammoniak im Gebiet des niedrigeren ph-Wertes, also der größeren Wasserstoffionenkonzentration ansammeln. Da aber CO_2 leicht Zellmembranen durchdringt und damit den ph-Wert sowohl außerhalb als auch innerhalb der Zellen verändert, somit keinen nennenswerten Unterschied hervorruft, so kann es auch keinen entscheidenden positiven Einfluß auf die Giftwirkung des Ammonium nehmen. Dagegen kommen natürlich bei zu hoher CO_2 -Konzentration dessen Giftwirkung hinzu, sodaß sich eine gewisse Addierung der Giftwirkung von CO_2 und NH_3 ergibt. Diese eben beschriebenen Verhältnisse sind in Abb. 45 noch einmal anschaulich erläutert.

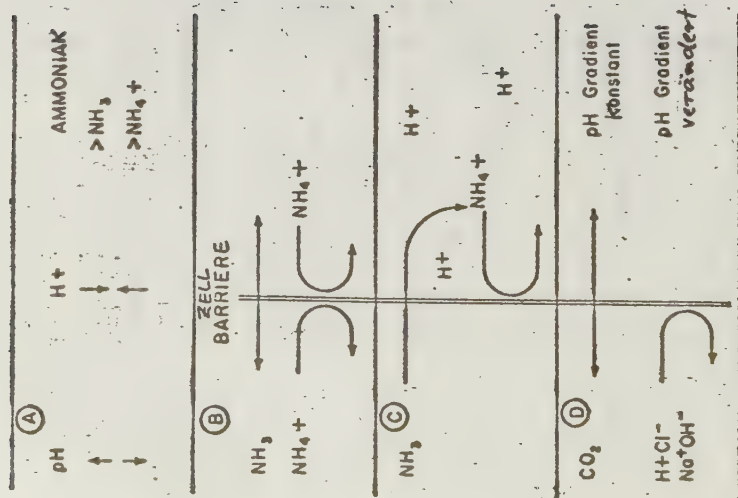


Abb. 45 (nach WARREN et al., 1962).
Die Wirkung einer pH-Änderung
auf die Konzentrationen
von nicht-ionisiertem Ammoniak
und ionisiertem Ammonium
auf die Passage des Ammoniaks
durch Gewebebarrieren.

VI. Kapitel

Die Bedeutung der Niere bei der Entgiftung des Ammoniaks.

1. Der Baseneinsparmechanismus der Nierentubuluszelle

Die Ammoniakproduktion in der Tubuluszelle der Niere dient vorzugsweise der Regulierung des Säure-Basen-Haushalts des Körpers durch die Niere. Bei normaler pH-Reaktion kann praktisch das gesamte Bikarbonat aus dem Ultrafiltrat des Glomerulum in den Tubuli reabsorbiert werden. Bei Azidose stehen der Niere zur Baseneinsparung vor allem drei Möglichkeiten zur Verfügung: Bikarbonat-, Phosphat- und Ammonium-Mechanismus (Abb. 46). Hierbei wird zunächst durch die Carboanhydrase in der Tubuluszelle das CO_2 hydratisiert, H^+ gegen Na^+ ausgetauscht, sodaß Na^+ und HCO_3^- in die Blutbahn aufgenommen werden können. Hierdurch wird verhindert, daß Natriumbikarbonat im Urin ausgeschieden wird. Voraussetzung für diesen geschilderten Austausch von H^+ gegen Na^+ -Ionen ist die rasche Hydratisierung des CO_2 durch die Carboanhydrase in den Tubuluszellen. Wird also die Carboanhydrase blockiert, so kommt es bei gesteigerter Urinausscheidung zu erheblichem Basenverlust. Ebenso wie beim soeben geschilderten Bikarbonatmechanismus ist beim Phosphatmechanismus die Höhe des pCO_2 im Tubuluslumen wichtig. Statt Na_2HPO_4 wird also nur NaH_2PO_4 ausgeschieden, sodaß ein Na^+ bei diesem Vorgang eingespart werden konnte. Das Phosphat liegt nun zu etwa 99% in organischer Bindung vor, was verhindert, daß die Phosphatesteranionen die Zellmembranen passieren können. Bei länger dauernder Azidose verschiebt sich jedoch die Reaktion zugunsten der

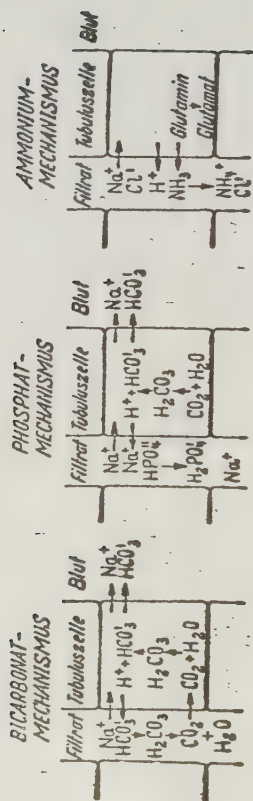


Abb. 46 (nach SCHNEIDER 1964). Schema der verschiedenen Baseneinsparmechanismen durch Austausch von Na^+ gegen H^+ unter Mitwirkung der Carboanhydrase.

anorganischen Phosphatanionen, die bei hoher Azidität des Urins in Form des KH_2PO_4 beziehungsweise NaH_2PO_4 ausgeschieden werden. So kommt es, daß bei länger dauernder Azidose nicht nur der Gesamtphosphatgehalt von z.B. Erythrozyten bis auf die Hälfte absinken kann, sondern daß sich auch ein gefährlicher Kaliummangel einstellt. Die Einstellung eines niedrigen ph-Wertes über den Phosphatmechanismus auf die normale ph-Marke des Urins von 6,0 hat auch den günstigen Effekt, daß organische Säuren wie Azetessigsäure und beta-oxy-Buttersäure zum Teil auch als freie Säuren ohne Basenverlust ausgeschieden werden können. Sinkt der ph-Wert weiter im Blut auf 7,4 und im Urin auf 4,4, so ist eine H^+ -Sekretion nicht mehr möglich. Hier kommt es zur Verhinderung von Basenverlust durch die Bildung von Ammoniak aus Glutaminsäure und einigen anderen Aminosäuren in den Tubuluszellen, wobei im Endeffekt Na^+ gegen NH_4^+ -Ion ausgetauscht wird, obgleich die Permeabilität der Tubuluswand für NH_4^+ -Ionen sehr gering ist. Hierzu ist zu sagen, daß das NH_4^+ -Ion wie sehr viele andere Ionen sehr gut wasserlöslich ist, aber sehr wenig lipidlöslich, während die Verhältnisse der Wasser- und Lipidlöslichkeit beim undissoziiertem NH_3 umgekehrt sind und es sehr gut lipidlöslich ist, wie eine andere Reihe nichtionisierter Substanzen, wenn diese nicht in hohem Grad einen Dipolcharakter aufweisen. Da man annehmen kann, daß die Nierentubuli wie die meisten anderen erforschten Zellmembranen aus Lipidlagern in ihren Wänden bestehen sowie aus einer Anzahl von wasserdurchlässigen Poren, die jedoch nur einen geringen Teil der Gesamtfläche einnehmen, so ist es also nur für den undissoziierten NH_3 leicht möglich, die Zellmembran zu permeieren. Im Tubulus wird sich durch Aufnahme von H^+ leicht das Ammoniumion NH_4^+ bilden. NH_4^+ kann also das Na^+ im Kochsalz ersetzen und wird ausgeschieden. Auch bei diesem Ammoniummechanismus ist die Wirksamkeit der Carboanhydrase Voraussetzung, da

fortwährend H^+ -Ionen zum Austausch gegen Na^+ -Ionen und auch HCO_3^- in der Tubuluszelle zur Verfügung stehen müssen (SCHNEIDER 1964, PITTS 1966).

2. Die renale Ammoniakproduktion im Überblick

PITTS (1966) gibt einen Überblick über die Biochemie der renalen Ammoniakproduktion, die in Abb. 47 wiedergegeben ist.

Dem Weg über die Glutaminase kommt hierbei eine geringere Rolle zu. Der Weg über die Glutamintransaminase wird als der bedeutendere angesehen. Auf diesem Nebenweg kommt es auch zur Produktion der Niere von Alanin und Aspartat, wobei Aspartat eine gewisse Reservoirfunktion innehat, da es zu Ammoniak umgewandelt werden kann durch Transamination zu Glutamat und anschließende Dehydrierung. Wie in Abb. 47 links außen am Beispiel von Glycin gezeigt

ist, können wahrscheinlich auch andere Aminosäuren

zur Ammoniakproduktion durch Transamination zu Glutamat beitragen. Daß Glutamat eine zentrale Position einnimmt kann daraus ersehen werden, daß sowohl Glutamat als auch Aspartat im Nierengewebe in sehr viel höherer Konzentration als im Plasma vorhanden sind. Glutamat kann durch Desaminierung von Glutamin oder Transaminierung von Aminosäuren erzeugt werden, aber auch aus Ammoniak und alpha-keto-Glutarat, wobei also dem Glutamat eine Speicherfunktion von überschüssigem Ammoniak zukäme.

3. Mögliche Kontrolle der Ammoniakproduktion durch Trikarbonsäurezyklus und Glutaminmetabolismus sowie die Funktion der Glutamatdehydrogenase

Die Ammoniakproduktion könnte dabei sowohl durch den Trikarbonsäurezyklus und den Glutaminmetabolismus als auch möglicherweise durch die Funktion der Glutamatdehydrogenase kontrolliert werden, etwa in der Art, wie es in Abb. 48 und 49 gezeigt ist.

Da das "condensing"-Enzym, (die Zitratsynthetase, die mit Oxalacetat zur Bildung von Citrat verwendet), in hohem Maße von der H^+ -Ionenkonzentration abhängig ist, so würde eine verminderte Hydratbildung bei Azidose zu einem Ansteigen von Oxalacetat und Pyruvat führen. Dieser Überschuß würde dann eine Mehrbildung von Ammoniak bedingen. Allerdings könnte auch die Ammoniakproduktion durch die Glutamatdehydrogenase kontrolliert werden. Hier würde die oxydative Desaminierung von Glutamat durch Entzug von alpha-keto-Glutarat und durch Sekretion von Ammoniak in den saueren Urin gesteigert werden und ebenso durch eine Abnahme des Verhältnisses $DPNH/DPN$. Die Synthese von Glutamat wäre eingeschränkt und der Ammoniak des Glutamatvorrats würde für die Sekretion in den Urin zur Verfügung stehen.

4. Die Beteiligung von Aminosäuren am renalen Ammoniakstoffwechsel

Diese Überlegungen von PITTS (1966) stützen sich im wesentlichen auf Aminosäuremessungen und Aminosäurebestimmungen bei azidotischen Hunden. Die unterschiedlichen arteriovenösen Plasmakonzentrationen der 23 natürlich vorkommenden Aminosäuren zeigen, daß insbesondere Glutamin, Asparagin, Alanin, Serin und Glycin am Ammoniumstoffwechselgeschehen beteiligt

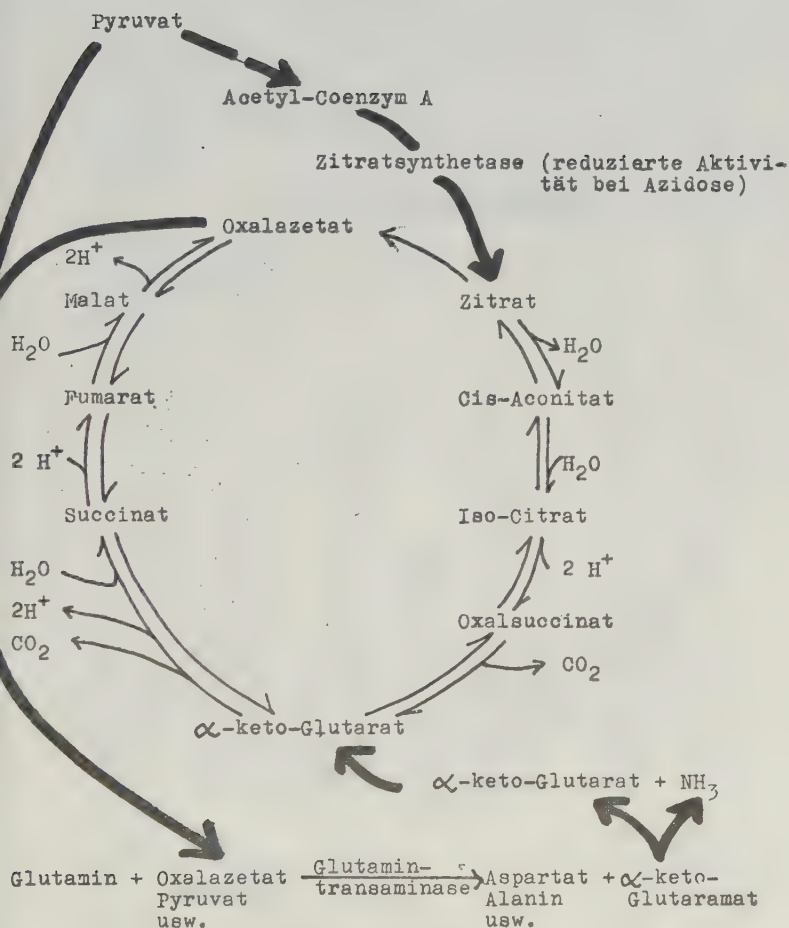


Abb. 48 (nach PITTS 1966). Trikarbonsäurezyklus und Glutaminmetabolismus.

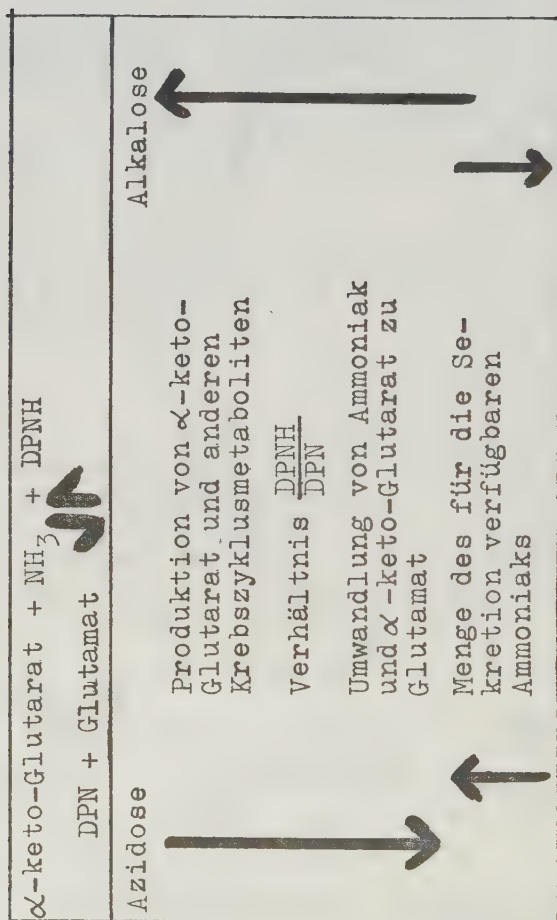


Abb. 49 (nach PITTS 1966). Mögliche Rolle der Glutamatdehydrogenase bei der Kontrolle der Ammoniakproduktion.

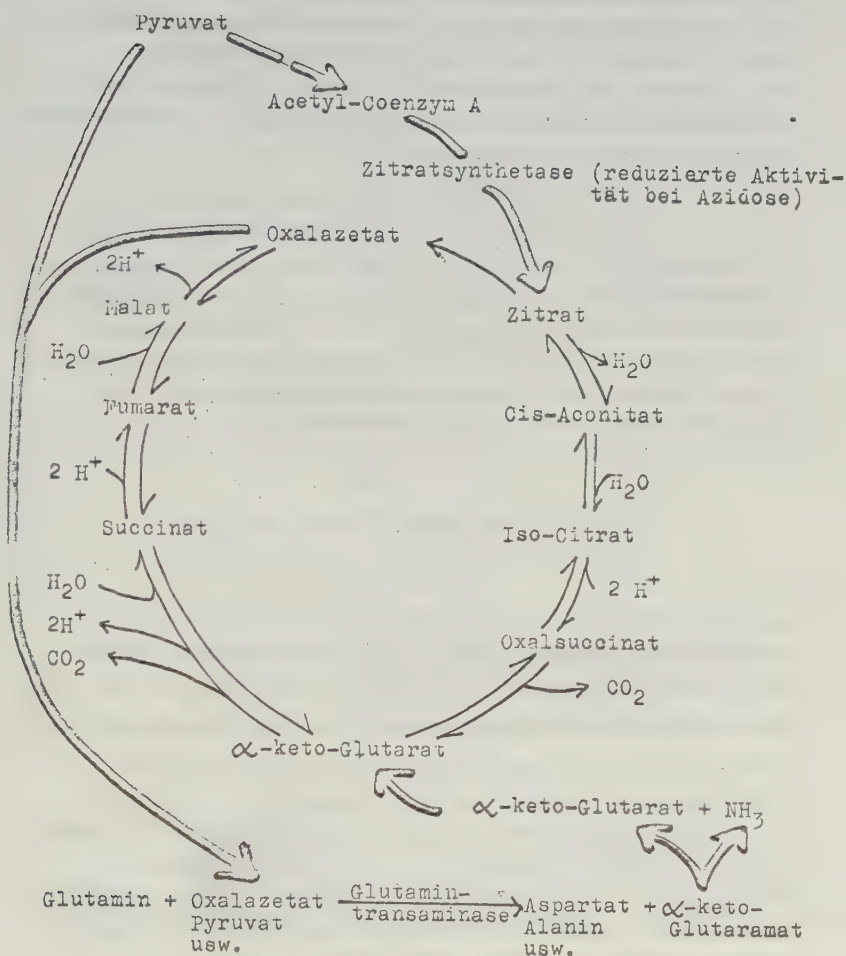


Abb. 46 (nach PITTS 1966). Trikarbonsäurezyklus und Glutaminmetabolismus.

sind. Siehe dazu Abb. 50. Bei Isotopenmarkierung mit N^{15} konnte gezeigt werden, daß zwar der Amidstickstoff des Glutamins der hauptsächlichste metabolische Vorläufer des Urinammoniaks ist, daß jedoch im höchsten Fall zwei Drittel des Urinammoniaks daraus entstehen; bei dem nachstehend aufgezeigten Experiment lagen die Prozentzahlen zwischen 35 und 51 % mit einem Mittelwert von 43,3%.

(Siehe Tabelle XLV). Wie am Beispiel des Glycins in Abb. 51 gezeigt wird, kann bei einer Aminosäurenkonzentrationserhöhung, die etwa durch unterschiedliche Nahrungsmittelzufuhr erfolgt, diese Aminosäurezufuhr in unterschiedlich großem Umfang zur Ammoniakproduktion herangezogen werden. Wie am Glycin deutlich wird, kann bei einer Erhöhung der Glycinkonzentration im Plasma die Ammoniakproduktion auch absolut gesteigert werden.

5. Vergleich der renalen Kreatinin- und Ammoniumausscheidung

BALAGURA et al. (1962) verglichen bei azidotisch und alkalotisch gemachten Hunden die Ausscheidungsfähigkeit der Nieren für Kreatinin und für in die Arteria renalis injiziertes Ammoniumchlorid oder -azetat. Die Kurven in Abb. 52 und 53 zeigen deutlich die ph-wertbedingte Stoffwechselproduktion von Ammoniak. Bei der Alkalose ist die Ammoniakausscheidung äußerst gering, bei Azidose dagegen setzt sie schneller ein als beim Kreatinin, kann jedoch durch das zugrundeliegende chemische Gleichgewicht nicht dieselbe Spitze erreichen wie das Kreatinin, sondern verläuft kontinuierlich abfallend. Die Kurve der Ammoniakausscheidung ist also weniger steil als beim Kreatinin, setzt jedoch dafür früher ein.

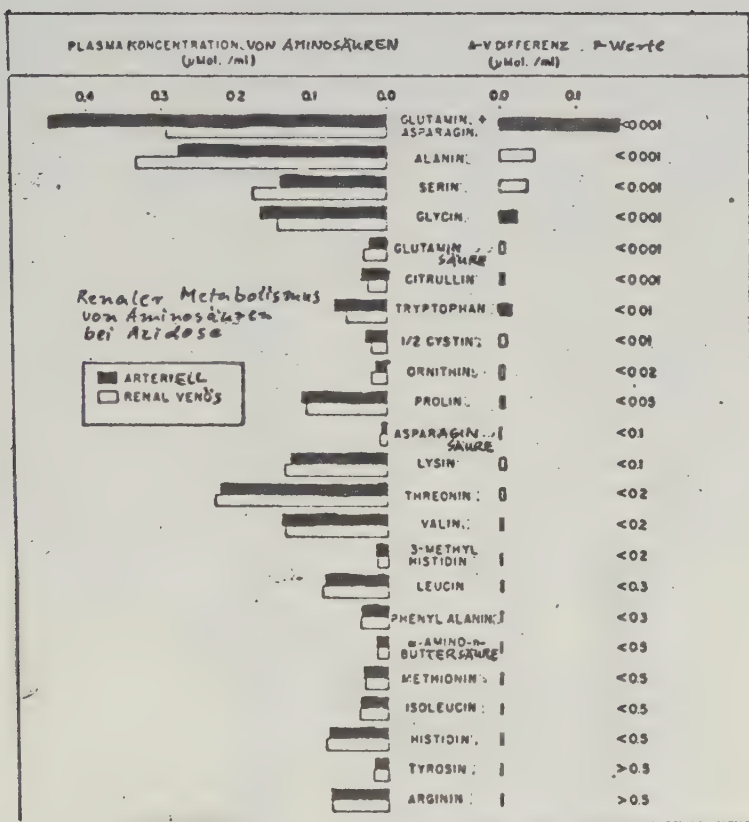


Abb. 50 (nach PITTS 1966). 23 natürlich vorkommende Aminosäuren und deren arterieller und venöser Blutplasmaspiegel in der Niere sowie die arteriovenöse Differenz ihrer Konzentrationen.

Anzahl Ereignisse	Die untere Grenze N-Quelle	Rasse Kösz amellm	Harn-N von unter- suchter Quelle Durch- schnitt %	Grenz- werte %	Arithmetische Menge pro mol/l
9	Amid-N Glutaminsäure	0455	433	353-514	189
6	Amid-N Glutaminsäure	0422	183	101-255	873
8	Amid-N Glutaminsäure	0293	571	303-841	211
5	Amid-N Glutaminsäure	0197	376	292-555	122
2	Amid-N Glutaminsäure	0025	188	143-234	098
	Summe	Summe	730	528-929	320
	Total	Total	1000		439

Tab. XLV (nach PITTS 1966). Die metabolischen Vorläufer des Ammoniaks bei azidotischen Hunden.

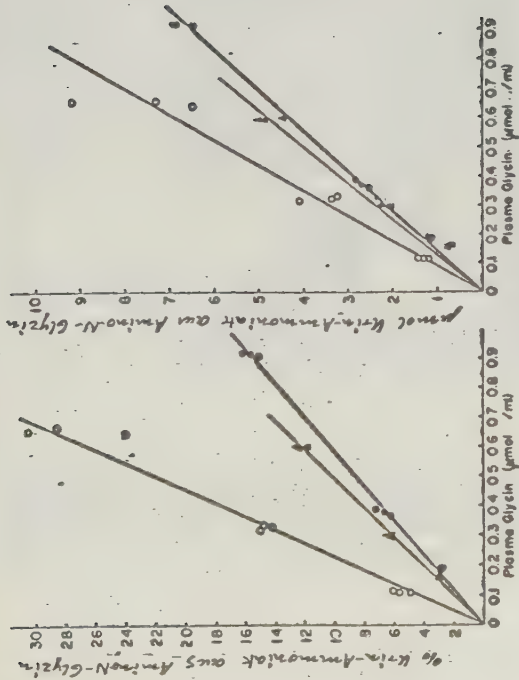


Abb. 51 (nach PITTS et al., 1966). Beziehungen zwischen Plasmakonzentration von Glycin und dem aus Glycin erhaltenen Urinammoniak in Prozent (links) und in absoluten Werten (rechts).

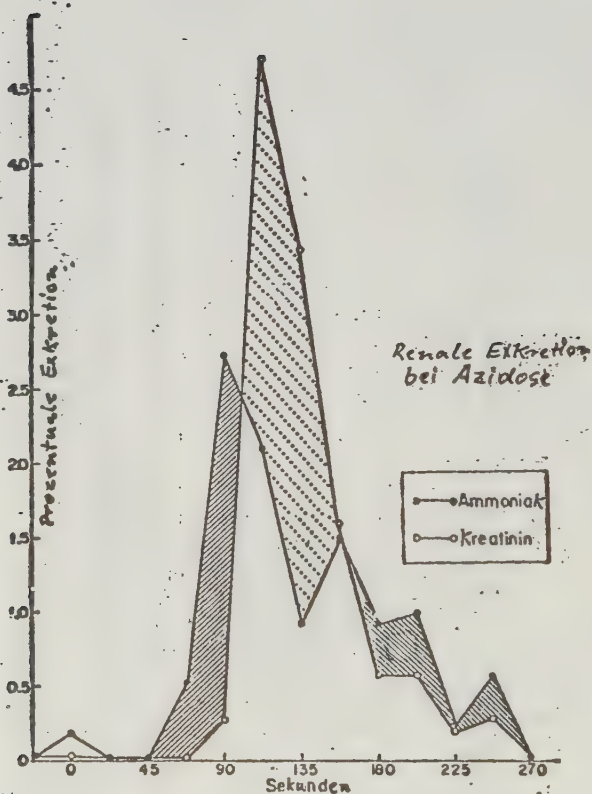


Abb. 52 a (nach BALAGURA et al., 1962).
Muster der renalen Exkretion von Kreatinin
und Ammoniak während Azidose. Alle 22,5 sec
wurde eine Probe bestimmt.

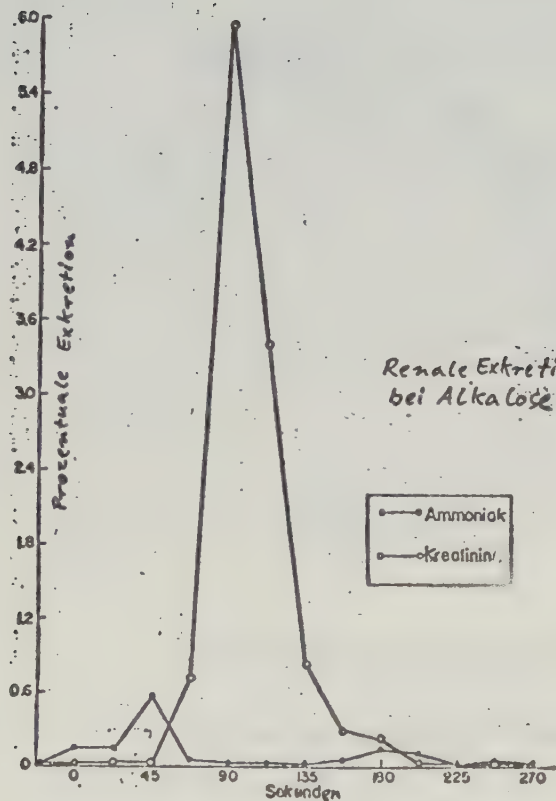


Abb. 52 b (nach BALAGURA et al., 1962).
Muster der renalen Exkretion von Kreatinin
und Ammoniak während Alkalose. Alle 22,5 sec
wurde eine Probe bestimmt.

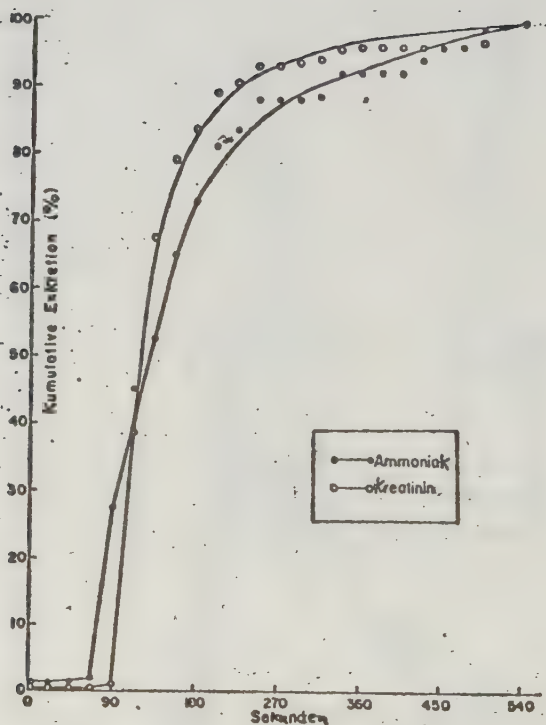


Abb. 53 (nach BALAGURA et al., 1962). Die pro-
 tuale kumulative Exkretion von Kreatinin und
 Ammoniak bei Azidose.

6. Die Ammoniumexkretion nach Adrenalektomie

Interessant für die adrenocorticotrope Suppression bei Corticosteroidtherapie sind die Versuche mit adrenalektomierten Ratten von WILSON et al. (1957), die die Ammoniakausscheidung durch die Nieren untersuchten. Bei einer Gabe von 4 Milliäquivalent Ammoniumchlorid/die je Ratte war die Adaptation des Glutaminaseenzymsystems und die Exkretion von Ammoniak nicht beeinträchtigt. Auch kurz vor dem Tod nach Gabe von 5 Milliäquivalent Ammoniumchlorid pro Tag und Ratte hielt sich die Glutaminaseaktivität in normalen Grenzen. Der plötzliche Tod dieser Tiere und die verminderte Ammoniaksekretion erklären sich also nicht aus einer Behinderung des Glutaminaseenzymsystems sondern aus dem inadäquaten Austausch von tubulären Na^+ -Ionen gegen zelluläre H^+ -Ionen.

7. Beeinflussung der Ammoniumtoxizität durch Hemmstoffe der Carboanhydrase

Über die Beeinflussung der Ammoniumtoxizität durch Hemmstoffe der Carboanhydrase haben LANGE et al. (1964) Versuche an Ratten durchgeführt. Geprüft wurde die Einwirkung von Carboanhydrasehemmern am Ganztier nach intraperitonealer Vergiftung mit Ammoniumchlorid, wobei die mittlere tödliche Dosis bei 410mg/kg

Körpergewicht lag. Geprüft wurden Acetazolamid (Diamox^{R}), ein Diuretikum, weiter ein Sulfonamid sowie N-(4-Sulfamoyl-Phenyl)-Butan-1,4-Sultam ($\text{Ospolot}^{\text{R}}$), ein auch kurz Sultiam genanntes Antiepileptikum. Diese drei Stoffe bewirkten eine durchaus signifikante Erhöhung der Widerstandsfähigkeit gegen eine akute Ammoniakver-

giftung. (Siehe dazu Abb. 54). Nach Gabe von 400 mg/kg Körpergewicht Ammoniumchlorid intraperitoneal, wobei nur noch 80 % der Tiere starben, konnte bei Erhöhung der Acetazolamidgabe bis auf 75 mg/kg Körpergewicht eine bedeutende Reduzierung der Krampfeigung und des Komas beobachtet werden. (Siehe dazu Abb. 55). Wie der Vergleich mit dem nicht gegen Ammoniumchloridvergiftung schützenden Diuretikum Chlorothiazid zeigt, beruht der Schutzeffekt nicht auf einer verstärkten Diurese von Ammoniak. Vielmehr scheint eine nicht nur in der Niere sondern auch im Zentralnervensystem und Herzen auftretende Schutzwirkung vorzuliegen, indem bei ph-Verschiebung des Blutes in den saueren Bereich durch Acetazolamid, aber auch bei stark sauer machendem Ammoniumsalz ein Ausstrom von intrazellulärem Ammonium erfolgt. Durch die Hemmung der Carboanhydrase kann dieses physikalische Gleichgewicht zugunsten einer Erhöhung des Plasmaammoniakspiegels nicht durch das normalerweise vorhandene biochemische Gleichgewicht ersetzt werden, worin wahrscheinlich die Schutzwirkung liegt. So erklärt sich, weshalb Azetazolamid bei Ammoniumchlorid mit einem ph von 5,1 eine größere Schutzwirkung entfaltet als beim Ammoniumkarbonat bei einem ph-Wert von 7,9. Deshalb kann die Schutzwirkung auch bei einem erhöhten Blutammoniumspiegel vorhanden sein, wie die in den Abbildungen 56 und 57 dargestellten Ergebnisse zeigen.

Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß sich diese eben genannten Versuche auf einen akuten Vergiftungsfall mit vorher intaktem Stoffwechselgleichgewicht und gesundem Organismus beziehen, während es in der Klinik meist um die mehr chronische Form der Ammoniakvergiftung bei Leberzirrhose geht. Bei diesen klinischen Fällen liegt eine mehr oder weniger entgleiste Stoffwechselsituation mit gefülltem Zelldepot an Ammoniak vorwiegend in der Muskulatur vor.

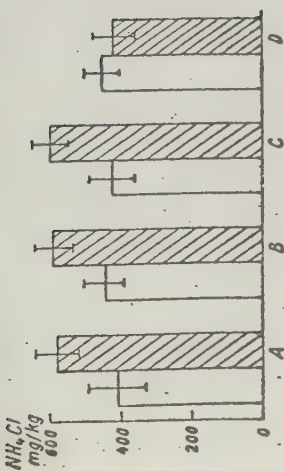


Abb. 54 (nach LANGE et al., 1964). Die Beeinflussung der akuten Toxizität von NH_4Cl durch Azetazolamid (A), p-Aminobenzolsulfonamid (B), N-(4-sulfamylphenyl)-butansulfam (C) und Chlorothiazid (D) bei der Ratte. Infusion von Ammoniumchlorid (93,6 mMol/100ml; 0,18 ml/min) in Urethannarkose. Weiße Säulen Kontrollversuche, wobei 2 Stunden vor Infusionsbeginn 0,9%-iges NaCl oral gegeben wurde. Schraffierte Säulen bedeuten 2 Stunden vor Versuchsbeginn orale Gabe von 50mg/kg (A), 100mg/kg (B), und jeweils 50 mg/kg für (C) und (D). Jedes Kollektiv bestand aus 10 Tieren. Bei B-C war der Unterschied zur Kontrollgruppe signifikant mit p kleiner 0,01.

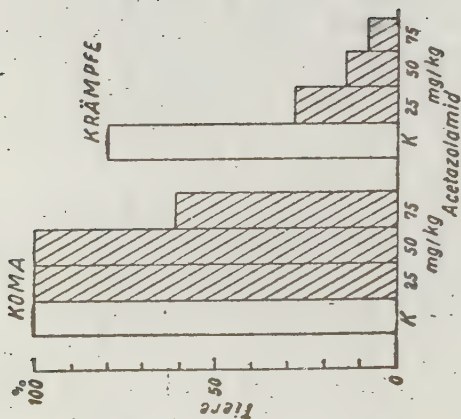


Abb. 55 (nach LANGE et al., 1964). Die Toxizität von NH_4Cl an der nichtnarkotisierten Ratte nach Vorbehandlung von Azetazolamid.

Nach der Gabe von 400 mg/kg Ammoniumchlorid i.p. kamen die Tiere zunächst in ein tiefes Koma und starben unter Krämpfen. Weiße Säulen Kontrollgruppen, die 2 Stunden vor der Ammoniumchloridgabe physiologische NaCl-Lösung erhielten. Schraffierte Säulen Versuchstiere, die steigende Dosen von oralem Azetazolamid vor der Ammoniuminjektion bekamen. Jede Versuchsgruppe bestand aus 20 Tieren.

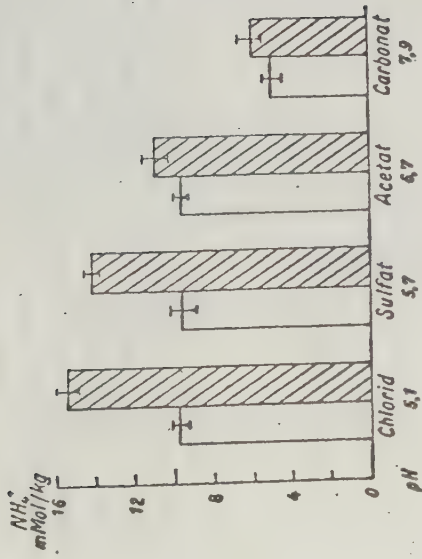


Abb. 56 (nach LANGE et al., 1964). Die Beeinflussung der Toxizität verschiedener Ammoniumsalze durch Azetazolamid. Weiß Kontrollen, schraffiert Infusion der Ammoniumsalze in einer Konzentration von 93,6 mMol/100ml bei 0,18ml/min Infusionsgeschwindigkeit nach Vorbehandlung 2 Stunden vor Versuchsbeginn mit 50 mg/kg Azetazolamid oral. Letzteres erhielten also die Kontrolltiere nicht. Toxizitätsminderung signifikant mit P kleiner 0,01.

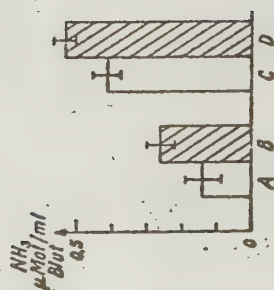


Abb. 57 (nach LANGE et al., 1964).

Der Einfluß von Azetazolamid auf den Blutspiegel von freien Ammoniumionen bei der Ratte.

A: Kontrollversuch, B: 2 Stunden vor Ammoniakbestimmung 50 mg/kg Azetazolamid oral, C: 20 min vor Ammoniakbestimmung 350 mg/kg Ammoniumchlorid i.p., D: Gabe von Azetazolamid und Ammoniumchlorid wie in B und C beschrieben.

5 Tiere je Versuchsgruppe. Differenz AB sowie CD signifikant mit P kleiner 0,01.

8. Erhöhung des Blutammoniakspiegels nach Clopamid

Während also das vorstehend genannte Chlorothiazid keinen negativen Einfluß auf die Ammoniakvergiftung beim gesunden Tier hat, steigt bei cardiopulmonal bedingtem Rückstau zur Leber mit Beeinträchtigung der Leberfunktionsbreite der Blutammoniakspiegel signifikant an, wie SZAM et al. (1969) zeigen. Bei ihren Untersuchungen mit 16 Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 52-81 Jahren, von denen 14 wegen Leberzirrhose und 7 wegen Cor pulmonale mit schwerem rechten Herzversagens Ascites hatten, konnte beim Vergleich von Hydrochlorothiazid (z.B. Esidrix^R) mit dem wirkungsverwandten Clopamid (z.B. Rinaldix^R) gezeigt werden, daß Hydrochlorothiazid in einer signifikant größeren Zahl von Fällen, nämlich in 11 von 16 Experimenten, eine Erhöhung des Blutammoniakspiegels bewirkte, während dies bei nur 5 von 18 Experimenten nach Clopamidgabe der Fall war. Leider fehlt jedoch in dieser kurzen Arbeit eine Übersicht über das klinische Bild der Patienten. Die Ergebnisse finden sich in Tab. XLVI.

9. Stickstoffbalance bei Urämie durch gesteigerten Ammoniak-Stickstoff-Einbau

Zur Untersuchung des auffälligen metabolischen Stickstoffgleichgewichts trotz stark vermindelter Eiweißzufuhr über mehrere Monate hinweg bei Urämiepatienten stellten RICHARDS et al. (1967) Versuche an. Den Urämiepatienten sowie einigen Freiwilligen wurde isotopmarkiertes Ammoniumchlorid oral gegeben. Bei den beiden Urämiepatienten handelt es sich

—	Hydrochlorothiazid	Clopamid
<i>Experimente</i>		
(a) Totale Anzahl ..	16	18
(b) Davon geschütztes Plasma-ammoniak ..	11	5
<i>Plasma-Ammoniak</i> (μ g. per 100 ml.)		
(a) vor Medikament ..	49.1	48.5
(b) nach Medikament ..	59.9	50.6
<i>Änderung in Prozent</i> (Durchschnitt $\pm$ Standardabweichung)		
P ..	+18.9 ($\pm$ 7.5)	+2.1 ($\pm$ 5.1)
P ..	<0.05	>0.6

Tab. XLVI (nach SZAM et al., 1969).
Die Wirkung von Hydrochlorothiazid und Clopamid auf
den Plasmaammoniakspiegel.

um den Patienten E, der polycystische Nieren hatte und bei einer Proteindiät von 30g/die über 9 Monate ein Gewicht von 68-71 kg halten konnte, und um den Patienten F mit chronischer Pyelonephritis mit nur leichter Proteinurie.

Die Plasmaalbuminwerte dieser beiden Patienten lagen mit 4,2 g% respektive 4,6 g% im Normalbereich, der zwischen 3,5-5,5 g% liegt. Die Kreatinin-clearance, die bei Männern zwischen 110-150 ml/min liegt, war stark herabgesetzt und lag beim Patienten E bei 10,7 ml/min und beim Patienten F bei 4,2 ml/min. Beim urämischen Patienten kommt es durch verminderte Harnstoffausscheidung zu einer Stickstoffeinsparung, da dieser über die Urease der Darmbakterien wieder als Ammoniak resorbiert und zu Eiweiß aufgebaut werden kann. So zeigten denn auch die Versuchsergebnisse, daß beim urämischen Patienten mit normalem Plasmaalbuminspiegel dieser nur durch einen sehr lebhaften Eiweißstoffwechsel erreicht wird. Das zur Markierung benutzte N^{15} im Ammoniumchlorid wurde zu einem wesentlich größeren Teil als beim Gesunden mit normaler Proteinernährung in die Albuminfraktion eingebaut. Siehe dazu Abb. 58 und 59. Soweit man auf Grund der mitgeteilten Daten der Versuche schließen kann, scheint kein verminderter Eiweißstoffwechsel stattzufinden, da bei den zwei gesunden Personen D und C, die nach zweiwöchiger Ernährung mit nur 21g Protein/die

Albuminwerte im Normalbereich mit 4,7 und 4,5 g% hatten, ein dem Kurvenverlauf der Urämiepatienten nahezu identischer gesteigerter Einbau von Ammoniumchlorid in Albumin mit verzögerter Ausscheidung vorlag. Siehe dazu Abb. 60.

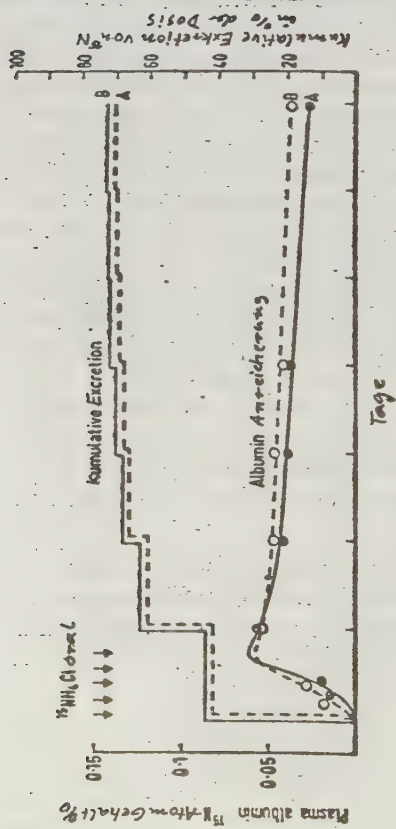


Abb. 58 (nach RICHARDS et al., 1967). Plasmaalbumin-anreicherung und kumulative Ausscheidung von N^{15} bei zwei gesunden Erwachsenen A und B bei 70 g Protein/die.

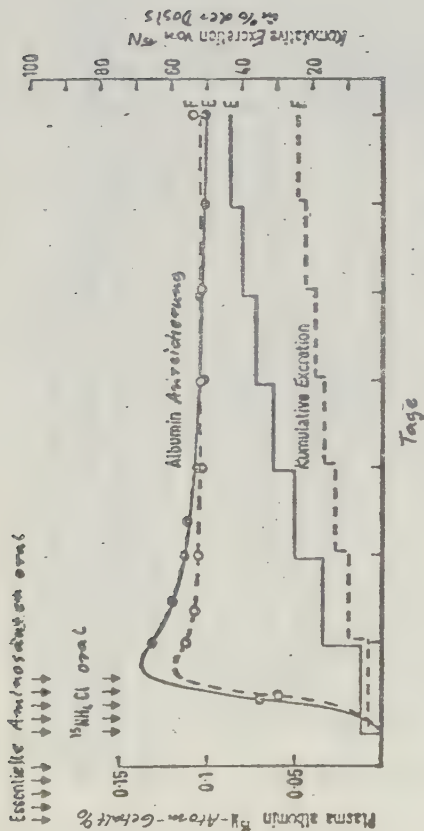


Abb. 59 (nach RICHARDS et al., 1967).
 Plasmaalbuminanreicherung und kumulative
 Exkretion von N-15 bei zwei urämischen
 Patienten E (männlich) mit 30 g Protein/die und
 F (weiblich) mit 20 g Proteineinnahme täglich.

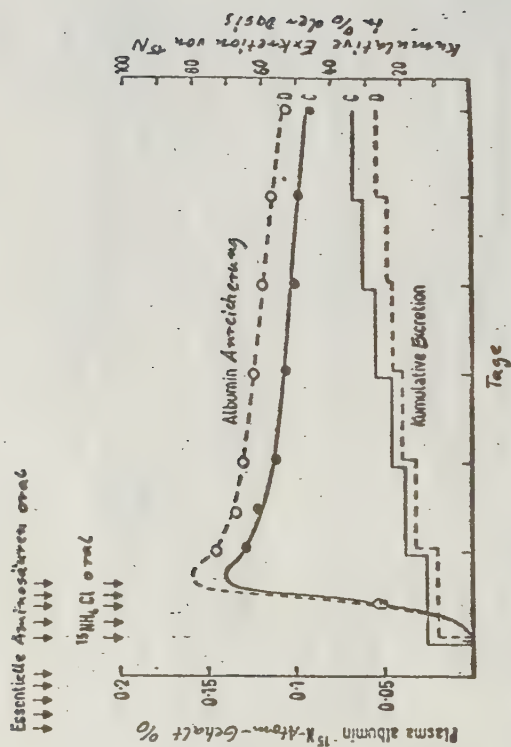


Abb. 60 (nach RICHARDS et al., 1967).
Plasmaalbuminangleichung und kumulative Ex-
kretion von N^{15} bei zwei gesunden Erwachsenen
C und D bei 20 g Protein/die.

10. Die metabolische Ammoniakvergiftung als Hauptursache des Koma urämicum

PORRO et al. (1970) haben Untersuchungen zum Ammoniakmetabolismus im Gehirn bei Urämie angestellt. Zur Interpretation ihrer Versuchsergebnisse wären eine Aufschlüsselung der ausschließlich mitgeteilten Mittelwerte sowie Angaben über weitere klinische Daten wie Hämoglobingehalt

im Blut und Ammoniumwerte wünschenswert gewesen.

Bei vorsichtiger Interpretation der angegebenen Meßergebnisse, die im folgenden noch gezeigt werden, ist doch der Schluß zulässig, daß der zerebralen Ammoniakvergiftung bei den psychiatrischen Bildern urämischer Patienten die Hauptbedeutung

zukommt. Ein entscheidender prädisponierender Faktor bei Urämiepatienten zu einer Verstärkung der Ammoniakgiftwirkung am Gehirn ist die durch Anämie hervorgerufene Hypoxydose. Tab. XLVII zeigt, daß bei den untersuchten Urämiefällen der Blutdruck im Durchschnitt leicht erhöht, demgegenüber die zerebrale vaskuläre Resistenz leicht erniedrigt war, sodaß insgesamt die zerebrale Durchblutung im Durchschnitt gegenüber der Norm erhöht war mit einem Wert von $88,4 \pm 10,4$ ml/100 g Gehirn/min, wobei der Normalwert bei $54,3 \pm 2,6$ lag. Dies hängt wohl zweifellos damit zusammen, daß eine erheblich Anämie vorgelegen hat, wie aus den Sauerstoffsättigungswerten von Tabelle XLVIII hervorgeht.

Der zerebrale Sauerstoffverbrauch ist demnach auch stark herabgesetzt beim Urämiker und der berechnete Glukosemetabolismus fast auf die Hälfte reduziert. Bei der Bedeutung der Kohlehydrate als Brennmaterial des Nervengewebes, das im Normalfall fast einen respiratorischen Quotienten von 1,0 hat, kommt es also bei diesen

Diagnose	Anzahl Fälle	Z.B.P. ml/100 g/min.	Z.G.W. mm Hg/CBF	DABD mm Hg
Urämie	11	88.4 * ± 10.4	1.80 ± 0.23	138 * ± 7.6
Normale Subjekte	12	94.3 ± 2.6	1.96 ± 0.11	104 ± 3.4

* $P < 0.005$

Tab. XLVII (nach PORRO et al., 1970). Die zerebrale Blutversorgung bei Urämie, Mittelwerte mit Standardabweichung. ZBF zerebraler Blutfluß in ml/100 g Gewicht/min; ZGW zerebraler Gefäßwiderstand in mm Hg/ml Blut/100 g Gehirn/min (kurz mmHg/ZBF); DABD durchschnittlicher arterieller Blutdruck. Für die mit * gekennzeichneten Werte gilt P kleiner 0,005.

Diagnose.	Anzahl Fälle	ZV-O ₂ ml/100 g/min.	ZV-Gl mg/100 g/min.	Art. O ₂ Vol. %
Urämia	11	2.69 * ± 0.44	4.55 * ± 1.33	9.01 * ± 0.58
Normale Subjekte	12	3.76 ± 0.23	6.24 ± 0.86	17.33 ± 0.40

* $p < 0.005$

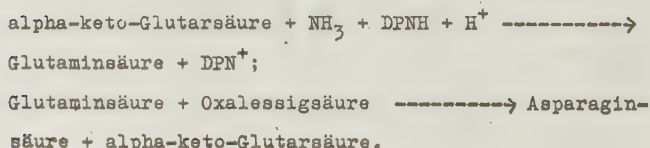
Tab. XLVIII (nach PORRO et al., 1970). Gehirnenenergiemeta-
bolismus bei Urämie, Mittelwerte und Standardabweichung.
ZVO₂ zerebraler Sauerstoffverbrauch in ml/100 g Gehirn/min;
ZVG₁ zerebraler Glukoseverbrauch in mg/100 g/min;
Art. O₂ arterieller O₂-Gehalt in Volumen-%.

Urämiepatienten zu neuropsychiatrischen Ausfallerscheinungen. Nach Tabelle IXL liegt bei Urämie ein wesentlich erhöhter Ammoniakspiegel vor, der bei chronischer Einwirkung der durch die Ammoniumtoxizität bedingten ATP-Spiegel-Erniedrigung, wie sie im Gehirn-Kapitel bereits besprochen wurde, zu einer Behinderung des Glucosemetabolismus mit vermindertem Sauerstoffverbrauch führt, wie Abb. 61 und 62 zeigen.

11. Fesselung der für den Gehirnstoffwechsel wichtigen Glutaminsäure zur Entgiftung der metabolischen Ammoniakintoxikation bei Urämie

Aus der zentralen Bedeutung der Glutaminsäure für den Stoffwechsel des Gehirns lassen sich die in Tab. IXL gezeigten unterschiedlichen Ammoniakwerte erklären. Während es beim Gesunden wohl unter Ausnutzung der glucoplastischen Wirkung der Glutaminsäure zu einer Ankurbelung des Kohlehydratstoffwechsels mit einer daraus resultierenden Ammoniumproduktion und erhöhten venösen Ammoniakwerten kommt, so dient wohl beim Urämiepatienten die Glutaminsäure in großem Umfang zur Ammoniakentgiftung, woraus sich erklärt, daß das Gehirn des Urämikers dem arteriellen Blut Ammoniak entzieht. Dieser Ammoniak wird in die Harnstoffgruppe des Citrullins eingebaut.

Die Synthese verläuft nach folgender Formel:



Diagnose	Art. NH_3 gama %	Art. NH_3 gama %	ZV- NH_3 gama/100g/min.
Urämie	11 57.0 ± 9.2	3.64 ± 3.37	3.14 * ± 3.64
Normale Subjekt	11 38.4 ± 3.3	- 9.25 ± 3.00	- 5.40 ± 1.30

* $p < 0.02$

Tab. IXL (nach PORRO et al., 1970).
Ammoniakmetabolismus des Gehirns bei Urämie, Mittelwerte und Standardabweichung.

ZV- NH_3 (zerebraler Ammoniakverbrauch) in $\mu\text{g}/100\text{g}/\text{min}$;

Art. NH_3 = arterieller Ammoniakwert in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$;

A-V NH_3 = arteriovenöse Ammoniakdifferenz in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

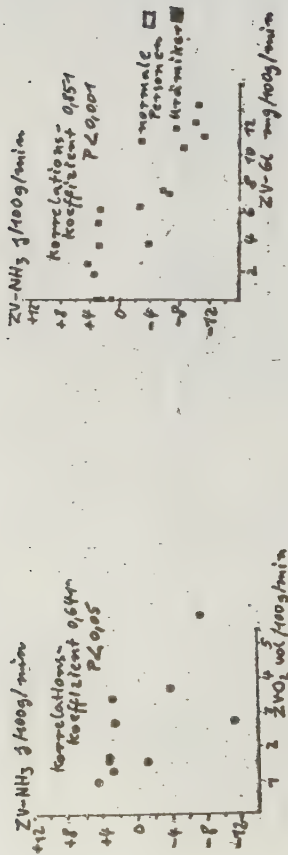


Abb. 61 (links) und Abb. 62 (beide nach PORRO et al., 1970) zeigen beim Urämiker die auch bei normalen Personen bestehende negative Korrelation von ZV-NH₃ mit ZV-O₂ und ZV-Gl.

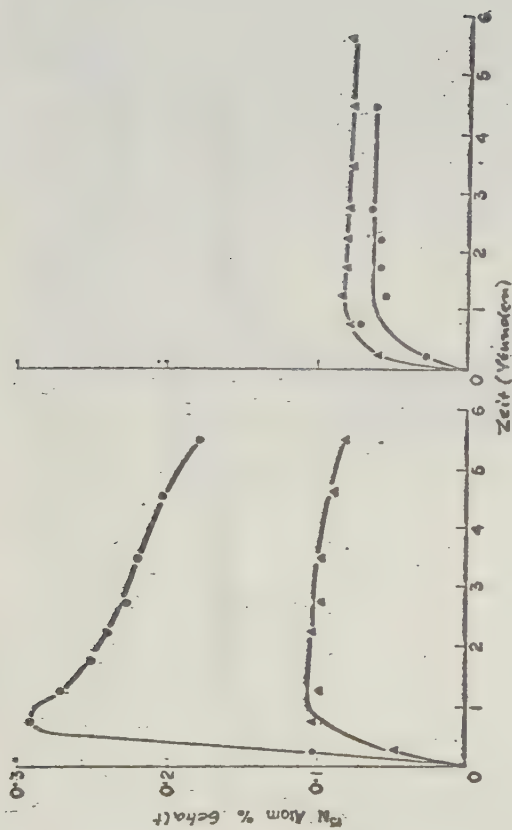


Abb. 63 (nach GAY et al., 1969).
Die Ergebnisse der Isotopenmarkierung mit
15-N-Ammonium-Laktat auf den Urin-Harnstoff-Spiegel
bei einer gesunden Person (links) und einem Patienten
mit portocavalen Anastomose nach oraler und i.v. Gabe.

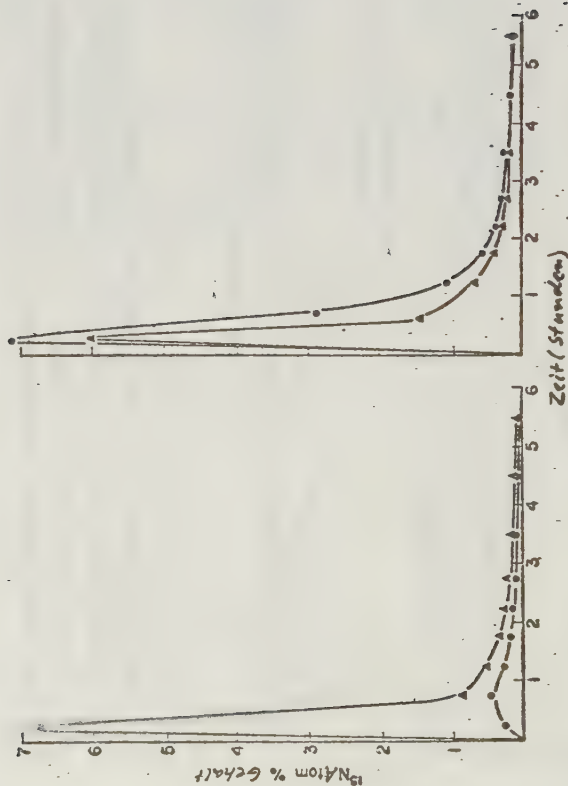


Abb. 64 (nach GAY et al., 1969). Die Ergebnisse der Isotopenmarkierung mit ^{15}N -Ammonium-Laktat auf den Urin-Ammoniak-Spiegel beim Gesunden (links und einem Patienten mit portocavaler Anastomose nach **oralen** und **i.v.** Gabe.

12. Die geringe Ammoniakentgiftungsfunktion der Niere bei Hepatopathien mit Lebershunt

Den Ausscheidungs- und Entgiftungsfunktionen der Niere für Ammoniak scheint bei Hepatopathien mit Lebershunt keine klinisch wichtige Bedeutung zuzukommen. Wie die Untersuchungen von GAY et al. (1969) mit isotopmarkiertem Ammoniumlaktat zeigten, das sowohl oral als auch intravenös an drei gesunde Versuchspersonen und an drei Patienten mit Zirrhose und portocavalen Anastomosen gegeben wurde, so erfolgt beim Zirrhotiker die Ausscheidung von markiertem Harnstoff oder Ammoniak im Urin sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Gabe in fast gleichem Umfang. Die Nierenexkretionsleistung ist jedoch im Vergleich zum Gesunden nicht erhöht, wie die Abb. 63 und 64 zeigen.

VII. Kapitel

Die Rolle des Ammoniaks bei cardiopulmonalen Erkrankungen.

1. Vorbemerkung zur metabolischen Ammoniakintoxikation bei cardiopulmonalen Erkrankungen

Im folgenden soll gezeigt werden, daß sich aus neueren Untersuchungsergebnissen eindeutig ergibt, daß bei cardiopulmonalen Erkrankungen verschiedener Genese es teils durch Sauerstoffmangel teils durch Rückstau zur Leber bedingt zu einer verminderten Entgiftung des Ammoniaks kommt. Beim chronischen Herzversagen sind die dabei zu beobachtenden zerebralen Durchgangssyndrome wohl auch nicht nur einer Hypoxie infolge Mangeldurchblutung, sondern auch einer metabolischen Ammoniakvergiftung zuzuschreiben.

2. Ergebnisse des Ammoniaktoleranztests bei Patienten mit Cor pulmonale und Rechts-herzinsuffizienz anderer Genese

TYTMAN (1970) konnte durch orale Ammoniakbelastungsversuche zeigen, daß bei Patienten mit chronischem cardiopulmonalen Syndrom bei Belastung mit 4 g Ammoniumchlorid oral die Ammoniumwerte den Normalbereich nach oben hin überschritten als Zeichen für eine im Vergleich zu gesunden Personen eingeschränkte Ammoniakentgiftungsfunktion.

Die Versuche wurden durchgeführt an vier Gruppen von Patienten und Gesunden. Die 1. Gruppe bestand aus 28 gesunden Versuchspersonen und diente als Kontrollgruppe, die 2. Gruppe umfaßte 48 Patienten mit Cor pulmonale chronicum ohne Insuffizienz, Gruppe 3 umfaßte 46 Patienten mit Cor pulmonale chronicum mit Insuffizienz und die 4. Gruppe hatte 10 Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz (nicht Cor pulmonale). Die Blutammoniakwerte wurden sowohl im venösen als auch im arteriellen Blut zu Beginn des Versuches, wo 4 g Ammoniumchlorid oral gegeben wurden, als auch nach 30, 60 und 120 Minuten bestimmt. In nachfolgenden Abb. 65-67 sind die Werte für die Normalpersonen, für die Gruppe 4 mit Rechtsherzinsuffizienz sowie die mittlere Verteilungskurve der Werte aller vier untersuchten Gruppen in Diagrammen enthalten. Die Interpretation dieser Werte ergibt eindeutig, daß der Ammoniakspiegel bei Belastung in dem Grade höher ansteigt, wie die zugrunde liegende Krankheit eine Behinderung der Entgiftungsfunktion der Leber durch Rückstau vermuten läßt. Die Gruppe mit insuffizientem Cor pulmonale chronicum zeigt deshalb höhere Werte als die Gruppe von Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz anderer Genese. Obwohl sich beim Vergleich der Kurven I und II in Abb. 67, also der Werte der Normalpersonen und der Patienten mit suffizientem Cor pulmonale chronicum bereits eindeutig ergibt, daß die Werte der letzten Gruppe bereits zu Versuchsbeginn höher sind als beim Gesunden, so verstecken sich diese Werte doch gewissermaßen im Normalbereich und sind deshalb im Einzelfall nicht geeignet, Aufschluß über die Stoffwechsellage bezüglich Ammoniaks zu geben. Erst durch die Belastung wird eindeutig klar, daß auch beim chronischen, aber suffizienten Cor pulmonale die Ammoniumsentsgiftungsfunktion der Leber entscheidend behindert ist. Da die durchschnittlichen Blutammoniumwerte bei Versuchsbeginn bei Patienten mit Rechtsherzversagen und chronischem suffizientem Cor pulmonale nur

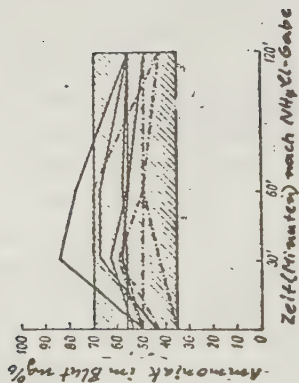


Abb. 65 (nach TYTMAN 1970). NH_3 -Werte in der Arteria femoralis (ausgezogen) und Vena ulnaris (gestrichelt) nach Gabe von 4 g Ammoniumchlorid oral bei 5 gesunden Versuchspersonen. Normalwertsbereich schraffiert.

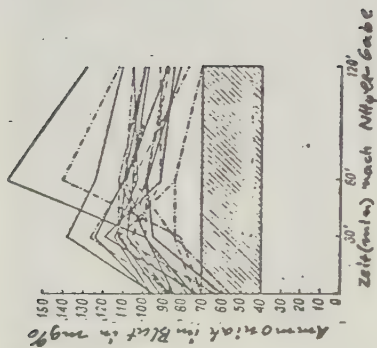


Abb. 66 (nach TYTMAN 1970). Die NH_3 -Werte in der Arteria femoralis (ausgezogen) und Vena ulnaris (gestrichelt) nach Gabe von 4 g Ammoniumchlorid oral bei 10 Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz. Normalbereich schraffiert.

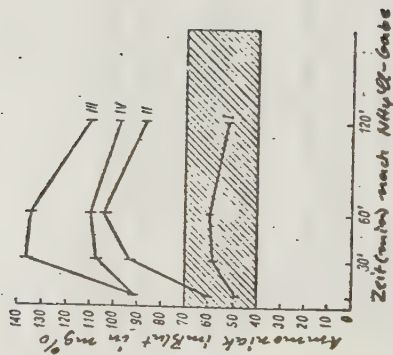


Abb. 67 (nach TYTMAN 1970).

Mittelwerte der Blutkonzentration bei Ammoniaktoleranzprobe mit 4 g Ammoniumchlorid oral bei 133 Personen. Gruppe I 28 Gesunde, II 49 Cor pulmonale chronicum, III 46 Cor pulmonale chronicum mit Insuffizienz, IV Rechtsherzinsuffizienz ohne Cor pulmonale-Aetiologie. Normalbereich schraffiert.

etwa 20 mg/100 ml oberhalb des eigens für diese Versuche bestimmten Normbereiches liegen, so wird verständlich, daß bei einer zu wenig präzisen und zu umfassend vorgenommenen Ammoniaknormalwertbestimmung mit zu weit angegebenen Grenzen bei Einzelblutwertbestimmungen des Ammoniumgehalts bei Herzkrankheiten verschiedener Genese diese Ammoniumwerte nicht als erhöht erscheinen und deshalb keinen interpretatorischen Rückschluß auf die eingeschränkte Ammoniakentgiftung zulassen.

3. Erfolgreiche Behandlung von 50 Patienten mit Ammonämie und Azotämie durch Arginin, Ornithin und Citrullin

BOSSI et al. (1970) untersuchten und behandelten 44 männliche und 6 weibliche Patienten mit 5%-igen Glukoselösungen die 600 mg Arginin, 300 mg Ornithin und 300 mg Citrullin enthielten. Die Patienten hatten keine Niereninsuffizienz.

28 litten an schwerer respiratorischer Insuffizienz, 14 an Myocardinfarkt, 7 an komplettem atrio-ventrikulären Block und einer an einer ventrikulären Tachycardie. Bei 40 Patienten wurden der Reststickstoff bestimmt, bei 10 Patienten sowohl Reststickstoff als auch Blutammoniak. Eine Übersicht der zuletztgenannten Patienten und ihrer Werte findet sich in Tabelle I. Die Azotämie war wohl ebenso wie die erhöhten Ammoniumwerte durch Hemmung des Krebszyklus durch Hypoxie bedingt, da eine primäre Niereninsuffizienz nicht vorlag. Die Azotämie ist jedoch weiterhin Ausdruck für gestörte Leberfunktion, Elektrolytstörungen und möglicherweise auch eine gewisse Einschränkung der Nierenfunktion als Folge eines cardiogenen Schocks. Die Tatsache, daß sowohl Azotämie und Hyperammonämie durch Behandlung mit dem Aminosäuregemisch von Arginin,

Name, Alter, Geschlecht	Diagnose	Anzahl gegeben- er Tage	Azotämie Reststickstoff mg%				Ammoniakämie NH ₃ in mg%				
			t ₀	t ₂	t ₄	t _f	t ₀	t ₂	t ₄	t _f	
C. S., 77, f. ♀	III. Grad AV-Block. Bekommt Pacemaker	8	13	114	71	77	52	190	170	150	180
B. P., 75, m. ♂	Myocard infarkt, posterior, Arteriosclerosis	6	4	51	36	31	28	210	360	310	290
P. G., 59, m.	Myocard infarkt, hinterer, Herzstillstand durch Ventrikelflimmern, Wiederbelebung mit Beatmung und Defibrillierung	8	7	118	85	83	65	510	340	240	110
F. C., 84, m.	Barbiturat-koma, auch Benzodiazepin	8	6	62	51	42	52	480	310	150	150
S. G., 60, m.	III. Grad AV-Block, Linker Schenkel-Block, ventrikuläre Arrhythmie Bekommt Pacemaker Leberinsuffizienz	4	10	73	84	58	31	320	310	300	220
G. A., 65, m.	Schwere cardio-pulmo- nale Ateminsuffizienz. Erhält Tracheostomie. Chronische Bronchitis mit diffuser Emphyse	6	12	75	64	55	53	430	200	170	130

Tab. I. Fortsetzung S. 197

Fortsetzung der Tab. I von S. 196:

P. L., 54, m.	Herzstillstand nach Defibrillation nach Ventrikelflimmern Myocardischämie sekundäre cerebrale Agnosie	4	11	46	52	41	41	300	200	200	140
B. E., 65, m.	Myocardinfarkt, diaphrag- matisch gelegen. Totaler A.V.-Block Vorhofflimmern	8	4	106	165	44	44	350	230	130	110
C. M. L., 61, f.	Cardiopathie mit Mitral- und Trikuspidalfehler Ascites	6	8	88	78	87	65	330	280	130	90
M. P., 69, m.	Myocardinfarkt, posterior, vorübergehend Vorhofflimmern	8	4	112	63	41	41	1430	260	230	60

Tab. I (nach BOSSI et al., 1970).

Aufstellung über zehn Patienten mit Cardiopathie und Koma wegen Barbituratvergiftung und deren Azotämie und Ammoniamie nach Behandlung mit Dosen von 600 mg Arginin, 300 mg Citrullin und 300 mg Ornithin in 250 ml 5%-iger Glukoselösung. t, erster Tag, t₂ zweiter Tag, t_f am Schluß der Behandlung.

Ornithin und Citrullin nach mehreren Tagen auf den Normalwert zurückgingen, zeigt deutlich, daß bei cardiopulmonalem Versagen ein Versagen der Ammonium-entgiftungsfunktion des Körpers eine entscheidende Rolle spielt, die deshalb auch immer wie eine metabolische Ammoniumvergiftung behandelt werden sollte: Siehe Abb. 68 und 69.

4. Erhöhter Blutammoniak bei Rechtsherzinsuffizienz bewirkt Durchgangssyndrom

BESSMAN et al. (1955) stellten bei Patienten mit Rechtsherzversagen einen durchschnittlichen arteriellen Blutammoniakspiegel von 133 mg/100 ml und einen durchschnittlichen venösen von 106 mg/100 ml fest. Die 9 Patienten hatten Rechtsherzinsuffizienz, Lebervergrößerung und befanden sich in einem psychischen Durchgangssyndrom. Alle waren wach, doch variierte ihr Bewußtseinszustand von euphorisch, hyperirritabel bis zur Lethargie. Die Tabelle II gibt nähere Auskunft. Die Ammoniumwerte in Tab. II sind stark erhöht, auch im Vergleich mit einer Patienten-Gruppe ohne Leberversagen. Die klinischen Symptome der Patienten mit dem Durchgangssyndrom (reversible Enzephalopathie) dürfen als Zeichen einer metabolischen Ammoniakintoxikation interpretiert werden.

5. Statistischer Beweis für erhöhten Blutammoniakspiegel auch bei Pneumonie, Bronchiektasie und Bronchitis

SZAM et al. (1969) untersuchten die venösen Plasmaammoniumwerte von 103 Personen nüchtern vor dem Frühstück.

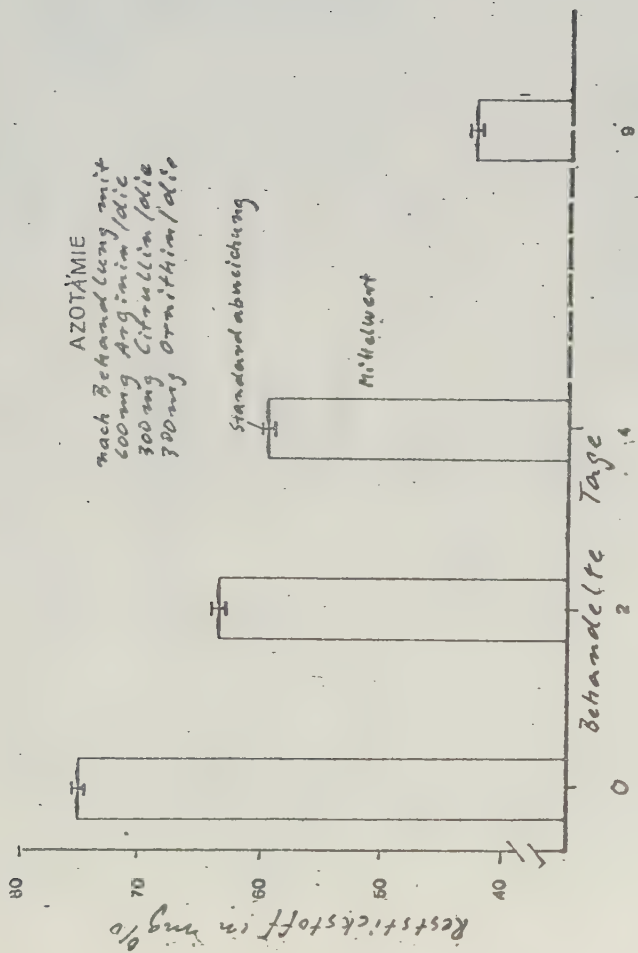


Abb. 68 (nach BOSSI et al., 1970).

Mittelwerte mit Standardabweichung der Azotämie bei vierzig Patienten mit Cardiopathie oder

respiratorischer Insuffizienz nach Behandlung mit Arginin (600mg/die), Ornithin und Citrullin (beide 300mg/die).

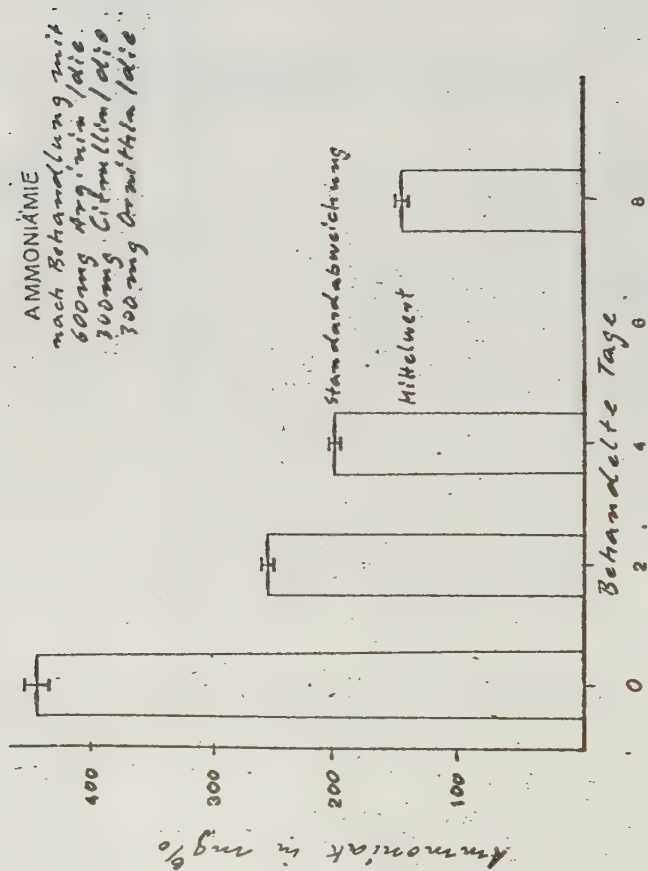


Abb. 69 (nach BOSSI et al., 1970).
Die Veränderung der Ammoniämie bei Patienten
mit Cardiopathie und respiratorischer Insuffi-
zienz in 10 Fällen bei Behandlung mit 600mg Arginin,
Ornithin und Citrullin 300 mg je täglich. Mittelwerte.

PATIENT	ALTER	ÄTIOLOGISCHE DIAGNOSE	MENTAL STATUS	BLUTAMMONIAK <i>mg/100ml</i>		A-V DIFFERENZ
				ARTERIELL	VENÖS	
1. F.T.	39	R.H.K.	lethargisch	1.23	1.02	0.21
2. G.B.	32	R.H.K.	wach, leicht er müdbar	1.16	0.86	0.30
3. M.J.	54	H.C.S.	wach, leicht er müdbar	1.27	1.07	0.20
4. C.W.	78	A.S.H.K.	lethargisch	1.53	1.23	0.30
5. B.D.	56	R.H.K.	wach	1.19	0.94	0.25
6. C.H.	36	R.H.K.	irritabel	1.15	0.82	0.33
7. A.S.	49	R.H.K.	wach, euphorisch	1.52	1.28	0.24
8. E.T.	67	E.H.	lethargisch	1.25	1.03	0.22
8(a) E.T.				0.79	0.86	-0.07*
9. V.H.	41	R.H.K.	Semikomatös	1.65	1.25	0.40
M.H.C. (wert ohne *)				1.33	1.06	0.27

Tab. LI (nach BESSMAN et al., 1955).
 Blutammoniakspiegel bei Rechtsherzversagen.
 EH Herzkrankheit durch Emphysem
 RHK Rheumatische Herzkrankheit
 ASHK Arteriosclerotische Herzkrankheit
 HCS Hypertension und Cardiosklerose

Davon waren 12 gesunde Personen, 21 Patienten mit Cor pulmonale, Rechtsherzversagen und zentralnervösen Störungen, 9 Patienten mit Rechtsherzversagen ohne Zeichen für Enzephalopathie, 7 Patienten mit Cor pulmonale ohne Rechtsherzversagen und ohne Durchgangssyndrom, 12 Fälle mit Pneumonie, 13 Fälle mit Bronchitis oder Brochiektasie, 21 Fälle mit Leberzirrhose mit ausgeprägter Parenchymzerstörung sowie 8 Patienten mit Leberrückstau wegen Herzklappenfehler, Herzkranzgefäßkrankheit oder Hypertension. Die Meßwerte finden sich in Tab. LII. Diese Werte beweisen zweierlei. Zum ersten läßt sich auf Grund der statistisch ermittelten Normalwerte des venösen Plasmaammoniakstickstoffgehalts als eindeutig bewiesen ansehen, daß die Ammoniakwerte auch bei Pneumonie, Bronchitis, Brochiektasie und Cor pulmonale ohne Durchgangssyndrom oder Rechtsherzversagen deutlich erhöht sind im Vergleich mit den Werten gesunder Kontrollpersonen. Die sukzessive Steigerung der Ammoniakdurchschnittswerte beim Cor pulmonale mit Rechtsinsuffizienz und die weitere Steigerung bei Hinzukommen von Enzephalopathie (Durchgangssyndrom) stützen eindeutig die Ansicht, daß es beim Cor pulmonale zu einer Behinderung der Ammoniakentgiftung kommt, die dann letztlich auch für die Durchgangssyndrome (reversible Enzephalopathie) verantwortlich zu machen ist. Die Werte beim Cor pulmonale mit Rechtsherzversagen und Enzephalopathie liegen eindeutig in der selben Größenordnung wie bei Leberzirrhose mit ausgeprägter Parenchymzerstörung. Die zweite Schlußfolgerung aus den in Tab. LII dargestellten Werten ergibt sich aus der Betrachtung der Verteilung der Fälle und ihrer Aufgliederung nach dem venösen Plasmaammoniakstickstoffgehalt in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bis zu 25, von 26-40 und über 40 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Hier wird klar, daß sich der im vorstehenden statistisch

Gruppe Diagnose	Anzahl der Unter- Suchten	Venöser Plasma-NH ₃ -N in µg% Mittelwert ± Standardabweich	Verteilung der Fälle bezüglich des NH ₃ -N-Spiegels µg%		
			bis zu 25	26-40	über 40
I. Gesunde Kontrollen	12	15.3 ± 1.6	11	1	0
II. Cor pulmonale, Rechtsherzver- sagen, Enzephalopathie	21	50.3 ± 3.0	0	5	16
III. Cor pulmonale, Rechtsherz- versagen	9	34.6 ± 2.1	1	7	1
IV. Cor pulmonale,	7	22.1 ± 1.2	5	2	0
V. Pneumonie	12	20.1 ± 2.7	8	4	0
VI. Bronchitis, Bronchiektasie	13	23.5 ± 1.6	8	5	0
VII. Leberzirrhose mit deutlichem Parenchym- schaden	21	47.3 ± 7.1	0	5	10
VIII. Stauungsleber	8	26.5 ± 3.3	4	3	1

Tab. LII (nach SZAM et al., 1969).
Der erhöhte Mittelwert der venösen
Blutammoniakkonzentration (Ionen-
austauschmethode) bei Patienten mit
unterschiedlichen cardio-pulmonalen
und Leberkrankheiten im Vergleich
zum mittleren Wert bei gesunden
Personen.

geführte Beweis der Ammoniakerhöhung bei Pneumonie, Bronchitis, Bronchiektasie und Cor pulmonale ohne Rechtsversagen und ohne Durchgangssyndrom bei Betrachtung eines Einzelwertes nicht mit Sicherheit von Normalwerten des Gesunden unterscheiden lassen wird. In diesen Fällen wird vielmehr in der Klinik die Kenntnis der beeinträchtigten Ammoniakentgiftung zu einer prophylaktischen Gabe von Arginin führen müssen.

6. Klinische Verlaufsschemata von Durchgangssyndromen durch metabolische Ammoniakintoxikation bei Cor pulmonale

Der Nachweis der beeinträchtigten Ammoniakentgiftungsfunktion und damit der latenten metabolischen Ammoniakvergiftung kann durch Ammoniakbelastung geführt werden. Die beiden klinischen Verlaufsschemata in Abb. 70 und 71 zeigen, daß beim Cor pulmonale mit reversibler Enzephalopathie diese Durchgangssyndrome durch eine Ammoniakvergiftung bedingt sind. Die Bronchitis verstärkt die Rechtsherzinsuffizienz und führt bei Exazerbation zu einer Spitze in der Kurve des Ammoniakstickstoffverlauf, die sich klinisch im Koma äußert. Bei der Beurteilung des psychischen Status muß aus Gründen der wissenschaftlichen Korrektheit darauf hingewiesen werden, daß sich die Einteilung komatös-somnolent-klar oder komatös-klar für den psychiatrisch geschulten Beobachter noch in eine Vielzahl von klinischen Variationsstadien einteilen läßt, die sich auch psychometrisch objektivieren lassen und die insgesamt den Namen Durchgangssyndrom rechtfertigen. Es handelt sich dabei nur um verschiedene

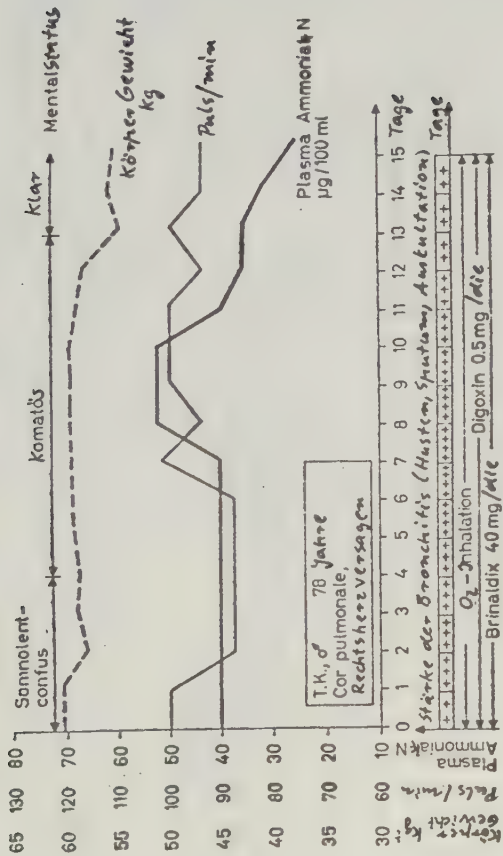


Abb. 70 (nach SZAM et al., 1969). Klinisches Beispiel der Abhängigkeit des Mentalzustandes in Abhängigkeit vom Ammoniakspiegel. Dieser wird bei Cor pulmonale und Rechtsherzversagen durch eine schwere Bronchitis sehr stark erhöht.

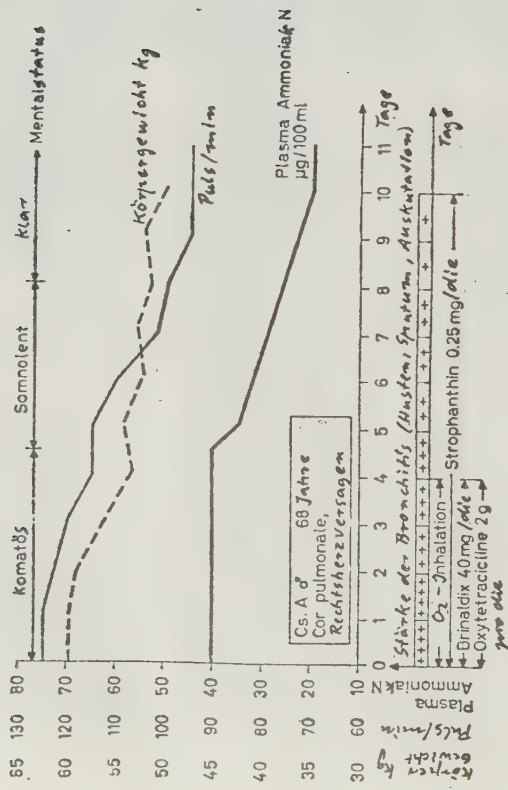


Abb. 71 (nach SZAM et al., 1969). Klinisches Beispiel der Abhängigkeit des Mentalzustandes in Abhängigkeit vom Ammoniakspiegel. Dieser wird bei Cor pulmonale und Rechtsherzversagen durch eine schwere Bronchitis sehr stark erhöht.

Stadien des Durchgangssyndroms (reversible Enzephalopathie), die einen fließenden Übergang darstellen und sicherlich auch noch etwas in die Periode des als "klar" bezeichneten Mentalstadiums reichen. In der klinischen Praxis werden diese Stadien oft verkannt und sind deshalb auch nicht im Schema bei Abb. 70 und 71 klar ersichtlich herausgearbeitet (WIECK 1967, SZAM et al., 1969).

7. Blutammoniakunterschiede bei Lungenemphysepatienten mit normaler und leicht, pathologischer Bromsulfaleinretention

DUTTON et al. (1959) untersuchten 34 Patienten mit chronischem Lungenemphysem ohne klinische Zeichen für Leberkrankheit oder Herzversagen. Gemessen wurden venöse Blutammoniakkonzentrationen nach der Mahlzeit. Der Blutammoniakstickstoffwert war mit $52 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ für alle Patienten mit Emphysem im Mittel signifikant höher als bei einer Kontrollgruppe von 37 Patienten, wo man $26 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ maß. Die Standardabweichung von $\pm 12,1$ macht deutlich, daß man wohl besser gesunde Versuchspersonen zum Vergleich herangezogen hätte. In der Kontrollgruppe finden sich sicherlich Patienten mit leicht pathologisch erhöhten Ammoniakwerten. Bei einer Untergliederung der Meßwerte in zwei Gruppen A und B, wobei die Gruppe A normale Bromsulfaleinretentionswerte hat, während diese bei der Gruppe B mit 10-14% wahrscheinlich schon pathologisch sind, ergibt sich, daß die Gruppe B gegenüber der Gruppe A deutlich erhöhte Blutstickstoffammoniakwerte hat. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle LIII zusammengefaßt.

Gruppe A			
Patient Nr.	Alter Jahre	Venöser NH ₃ -N µg %	BROMSULFALEIN RETENTION %
1	65	67	6
2	62	60	0
3	68	38	4
4	43	57	0
5	56	32	0
6	63	50	2
7	63	32	0
8	45	40	0
9	39	28	2
10	49	55	2
11	61	26	6
12	79	56	6
13	58	42	4
14	68	20	0
15	59	55	0
16	43	65	0
17	60	39	2
18	46	63	0
19	63	53	8
20	52	18	7
NH ₃ -Durchschnitt 45 Standardabweich. 15.3			

10. III. Fortsetzung 1. 20;

Forts. der Tab. LIII von S. 208:

Gruppe B			
Patient Nr.	Alter Jahre	Venöser NH ₃ -N µg %	BROMSULFALEIN RETENTION %
21	55	39	10
22	64	119	14
23	71	94	10
24	67	39	15
25	65	34	10
26	61	25	10
27	65	50	—
28	59	69	10
29	60	46	—
30	60	36	—
31	64	43	—
32	46	72	—
33	43	51	—
34	67	94	14
NH ₃ -Durchschnittswert 60 Standardabweichung 28,1			
NH ₃ -Durchschnittswert der Gruppen A u. B zusammen 51 µg % ± 22,4			

Tab. LIII (nach DUTTON et al., 1959)
Übersicht über Blutammoniak und
Bromsulfaein bei 34 Patienten
mit chronischem Lungenemphysem.

8. Ansteigen des Blutammoniak in Abhängigkeit von Emphysemateminsuffizienz

Bei 12 Patienten wurden Lungenfunktionsprüfungen gemacht sowie die arterielle Sauerstoff- und Kohlendioxidspannung sowohl in Ruhe als auch während Arbeitsübung gemessen. Auf Grund dieser Meßergebnisse wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt, wobei die erste Gruppe eine arterielle Sauerstoffsättigung bei Ruhe von über 92% hatte, während sie bei Gruppe 2 und 3 kleiner als 92% war. Gruppe 2 und 3 hingegen wurden unterteilt und unterschieden nach der arteriellen CO_2 -Spannung nach Übung, die bei Gruppe 2 kleiner als 48 mmHg und bei Gruppe 3 größer 48 mm Hg war. Gruppe 1 stellte die Kranken mit der leichteren Symptomatik. Der arterielle Ruhe-ph-Wert zeigt eine leichte respiratorische Azidose, die Blutgaswerte änderten sich jedoch auch nach Übung nur ganz geringfügig. Anders bei der Gruppe 3, die Patienten mit einer schweren respiratorischen Azidose bereits im Ruhezustand zeigt, und wo auch die Blutgaswerte nach Übung anzeigen, daß die Aufnahme von Sauerstoff und die Abgabe von CO_2 bei Übung noch viel stärker behindert sind als im Ruhezustand. Wie der arterielle ph-Wert zeigt, liegt bei Gruppe 2 eine wahrscheinlich metabolisch bedingte Alkalose vor, was erklärt, daß der arterielle PCO_2 relativ gering ist und auch bei Übung nur wenig steigt. Die Gründe für die Stoffwechselsituation von Gruppe 2 werden nicht aus den dargelegten Fakten erhellt. Die eben besprochenen Werte finden sich in Tab. LIV.

Die Blutammoniakkonzentration und die Ventilation dieser 12 Patienten mit chronischem Lungenemphysem werden in Tab. LV wiedergegeben. Der arterielle Wert von Pt. 9 in Gruppe 1 muß als fehlerhaftes Meßergebnis angesehen werden. Bei Ausklammerung von Gruppe 2 wegen der ungeklärten,

Patient Nr.	Arterielle O ₂ -Sättigung		Arterielle CO ₂ -Spannung		Arterieller CO ₂ -Gehalt vol. %	Arterieller pH	Bronchulpalein Retention %	
	bei Ruhe %	nach Übung %	bei Ruhe mm. Hg.	nach Übung mm. Hg.				
Gruppe 1								
9	92	} ≥ 92	44	41	50.3	7.39	2	
20	95		44	42	48.4	7.39	7	
26	92		43	45	49.8	7.40	10	
Gruppe 2								
25	85	} ≤ 88	41	45	54.5	7.47	10	
33	88		40	40		51.6	7.45	—
Gruppe 3								
15	83	} ≤ 92	46	54	47.9	7.34	0	
17	96		60	58	65.9	7.35	6	
18	96		49	51	55.1	7.38	0	
19	98		82	64	56.1	7.35	8	
28	87		79	50	55.6	7.36	10	
32	90		78	56	57.4	7.35	—	
34	84		80	52	48	53.1	7.34	14
Normalwerte			96.2 ± 1.2	95.8 ± 1.7	43.7 ± 3.5	43 ± 2.4	7.43 ± 0.02	< 5

Tab. LIV (nach DUTTON et al., 1959). Arterielle Blutgase, pH und Bronsulfaleinretention bei 12 Patienten mit chronischem Lungenemphysem. Arterielle O₂-Sättigung bei Ruhe bei Gruppe 1 $\geq 92\%$, bei den Gruppen 2 und 3 $< 92\%$. Arterielle CO₂-Spannung nach Übung bei Gruppe 2 < 48 mm Hg, bei Gruppe 3 ≥ 48 mm Hg.

Patient Nr	Blut Ammoniak			Vitalkapazität		ALVEOLAR VENTILATION l/min/m ² Körperoberfläche
	Vene mg %	Arterie mg %	arterielle NH ₃ -spannung	Bei Ruhe Liter/min/ Körperober- fläche	Nach Übung l/min/m ² Körperober- fläche	
Gruppe 1	28	5	0.2	4.8	13.0	2.4
	19	38	1.6	4.9	11.2	2.4
	25	34	1.2	4.2	13.3	2.3
Gruppe 2	34	14	0.7	4.9	8.3	2.5
	51	130	6.1	6.2	14.8	3.0
Gruppe 3	55	55	2.0	6.0	12.2	2.4
	39	49	1.8	4.5	8.2	3.1
	73	90	3.9	6.8	9.4	3.2
	53	59	2.2	3.8	8.5	—
	89	145	5.8	6.8	10.4	3.2
	72	90	3.4	6.7	10.6	2.5
	57	86	3.1	5.9	12.9	2.3
	26±12.1	—	1.2±0.53	3.2±0.65	9.7±0.81	2.6
Normal Werte						

Tab. LV (nach DUTTON et al., 1959).
Blutammoniakkonzentration und Ventilationswerte
bei 12 Patienten mit chronischem Lungenemphysem.

wahrscheinlich metabolischen Alkalose von der Interpretation ergibt sich eindeutig, daß Patienten mit unterschiedlicher Ateminsuffizienz beim chronischen Lungenemphysem auch unterschiedliche Ammoniakwerte zeigen. Gruppe 1 als Vertreter der leichteren Insuffizienz zeigt niedrigere Ammoniakwerte als Gruppe 3 als Vertreter der schwereren Ateminsuffizienz. Die Gegenüberstellung der Meßergebnisse der arteriellen Ammoniakspannung und der Ventilationsgröße der Totalventilation in Ruhe erfolgt in Abb. 72 und zeigt denn auch eine deutliche Linearität an. Es steigt der arterielle Ammoniakpartialdruck mit Ansteigen des totalen Ruheventilationsvolumens, wobei das letztere wieder ein Gradmesser der Emphysemateminsuffizienz ist.

9. Durchgangssyndrom durch metabolische Ammoniakvergiftung bei Patienten mit chronischer Bronchitis

MORRIS et al. (1965) untersuchten den Ammoniakgehalt im arteriellen Blut von Patienten mit chronischer Bronchitis. Die Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt, wobei die Gruppe 1 konstante Meßwerte über mindestens 7 Tage hin ergab, während die Gruppe 2 zu Beginn der Untersuchung an einer akuten oberen Luftwegsinfektion litten und demzufolge auch die arteriellen Gaswerte signifikante Änderung zeigten. Die Werte, die zu Beginn der Studie erhalten worden sind, finden sich in Tabelle LVI. Mit Ausnahme von Patient 25, wo trotz eines sehr hohen arteriellen Blutammoniakspiegels klinisch kein Durchgangssyndrom (reversible Enzephalopathie) beobachtet wurde, konnten bei den übrigen Patienten mit stark erhöhtem Ammoniakstickstoffgehalt der Gruppe 2 ausnahmslos klinische Zeichen für eine Beeinträchtigung der Leberfunktion oder der metabolischen Ammoniumintoxikation gefunden werden,

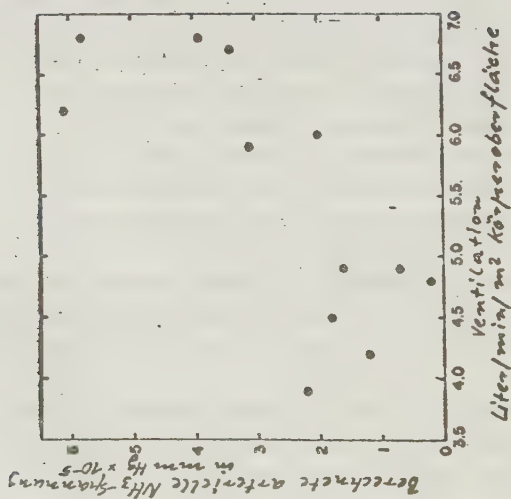


Abb. 72 (nach DUTTON et al., 1959).
Die Abhängigkeit von Ventilation und arterieller Ammoniakspannung bei 12 Patienten mit chronischem Lungenemphysem.

Patient Nr	Klinischer Status	NH_4^+ $\mu\text{g}\%$	paO_2 mm Hg	paCO_2 mm Hg	pH	HCO_3^- mÄqu/l
<i>Gruppe 1</i>						
1	SS	20	29.9	66.9	7.405	40.5
2	SS	19	54.9	48.9	7.398	29.2
3	SS	19	80.0	47.1	7.430	30.2
4	SS	21	79.8	35.4	7.430	22.7
5	SS	21	62.7	49.7	7.336	25.6
6	SS	30	66.0	39.0	7.389	22.8
7	SS	23	72.8	72.2	7.346	38.2
8	SS	29	74.6	42.5	7.439	27.8
9	SS	24	89.0	35.2	7.350	18.8
10	SS	27	41.2	45.6	7.351	24.5
11	SS	21	74.3	43.5	7.356	23.6
12	SS	37	44.7	66.3	7.380	37.8
13	SS	25	55.5	59.4	7.390	34.7
14	SS	40	56.3	49.0	7.364	27.0
15	SS	26	46.5	59.2	7.375	33.5
16	SS	42	43.9	72.7	7.331	37.2
<i>Gruppe 2</i>						
17	A	65	23.5	72.3	7.280	32.8
	R	12	61.2	48.8	7.378	27.8
18	A	52	69.1	57.7	7.345	30.5
19	A	57	26.5	66.5	7.346	35.2
	R	21	48.4	56.8	7.386	32.6
20	A	46	36.1	50.2	7.345	26.6
	R	24	69.4	41.0	7.370	22.9
21	A	23	30.6	87.0	7.220	34.4
22	A	45	28.6	68.7	7.413	42.4
23	A	110	35.7	78.5	7.209	30.3
24	A	73	31.1	72.9	7.295	34.3
25	A	97	49.8	48.2	7.333	24.7
26	A	91	23.1	91.6	7.333	47.0

NH_4^+	arterielle Plasmaammoniakkonzentration	SGOT
paO_2	arterielle O_2 -Spannung	SCPT
paCO_2	arterielle CO_2 -Spannung	SS
HCO_3^-	arterielle Bikarbonatkonzentration	A
		R

Tab. LVI. Fortsetzung S. 216

Bilirubin mg%	SGOT E/ml	SGPT E/ml	Mental konfusion	"Flapping Oedem" tremor"
------------------	--------------	--------------	---------------------	-----------------------------

Rekonvaleszenz

-216-

wenn der Wert 57 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Ammoniakstickstoff im arteriellen Blut überstieg. Die Ödembildung beruht auf einer gestörten Zusammensetzung der Eiweißfraktionen in qualitativer und auch quantitativer Hinsicht bezüglich des normalen Elektropherogramms als Zeichen einer eingeschränkten Leberfunktion bei akut-chronischer Bronchitis, hervorgerufen teils durch Rückstau, teils durch mangelnde arterielle Sättigung des Blutes. Die klinischen Symptome des Handschütteltremors und des schweren Durchgangssyndroms, der mentalen Konfusion sind Zeichen der metabolischen Ammoniakintoxikation. Die Patienten 17 und 19 zeigen in ihren erhöhten Transaminasewerten und in ihren klinischen Symptomen verschieden starke Leberschädigung, die bei Patient 19 stärker ausgeprägt ist, was sich sowohl in den klinischen Symptomen als auch im erhöhten Bilirubinwert von 1,4 $\text{mg}/100\text{ ml}$ ausdrückt. Patient 21 zeigt mit seinem relativ stark erhöhten Bilirubinwert von 2,4 $\text{mg}/100\text{ ml}$ und den nur mäßig erhöhten Transaminasewerten mehr das Bild einer Stauungsleber, während bei Patient 23 die sehr hohen Transaminasewerte als Zeichen für einen hochakuten Leberparenchymzerfall zu werten sind. Bei den Patienten 24, 25 und 26 zeigen die erhöhten Ammoniakwerte eine Einschränkung der Entgiftungsfunktion der Leber durch den Harnstoffzyklus an. Diese mag in diesen Fällen vorzugsweise durch Hypoxämie bedingt sein, da sich deutliche Leberschäden nicht auf Grund der gegebenen Werte zeigen lassen.

10. Korrelation von Blutammoniak und unterschiedlicher Atemobstruktion bei chronischer Bronchitis mit und ohne Superinfektion

Die arteriellen Ammoniakstickstoffwerte der Gruppe 2 mit

akut-chronischer Bronchitis und akuter Infektion der oberen Luftwege lagen im Durchschnitt mit 71,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ signifikant höher als diejenigen der Gruppe 1 mit chronischer Bronchitis ohne Infektion. Hier lagen die Werte im Durchschnitt bei 26,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Der Spielraum der arteriellen Ammoniakstickstoffkonzentrationen lag bei diesen Patienten bei Gruppe 1 zwischen 19-42 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und bei Gruppe 2 zwischen 45-110 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Mit Ausnahme der Patienten 3,4 und 8 der Gruppe 1, wo aus nicht näher zu ergründenden Ursachen eine leichte, wohl metabolische Alkalose vorliegt, zeigen die übrigen Werte beider Gruppen das Vorliegen einer mehr oder weniger starken respiratorischen Azidose an. Dies ist besonders ausgeprägt bei Gruppe 2, wie dort auch die NH_3 -werte am stärksten erhöht und die Sauerstoffsättigungswerte am stärksten erniedrigt sind. Die in Abb. 73-76 wiedergegebenen Diagramme zeigen in der Einzelkorrelation der Werte deutlich, daß der Ammoniakgehalt des Blutes mit der Schwere der klinischen Atemobstruktion bei chronischer Bronchitis und deren Superinfektion steigt. Die Ammoniakwerte sind also am höchsten bei weitest fortgeschrittener respiratorischer Azidose, die sich in erniedrigtem arteriellen pH-Wert und in erhöhtem pCO_2 ausdrückt. Parallel dazu geht eine mangelnde Sauerstoffsättigung, sodaß mit sinkendem Sauerstoffpartialdruck der arterielle Ammoniakwert auch ansteigt. Nach Überwinden der akuten Infektionsphase sinkt der Ammoniakblutspiegel wieder auf den Wert für die chronische Phase der Bronchitis ab. Auch diese Werte sind sicher schon teilweise erhöht, was sich leicht mit einer, jedoch bei dieser besprochenen Arbeit nicht durchgeführten Ammoniakbelastungsprobe zeigen ließe. Zu erwähnen ist noch, daß sich bei Azidose die Sauerstoff-

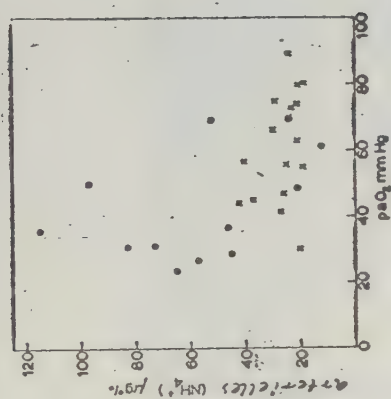
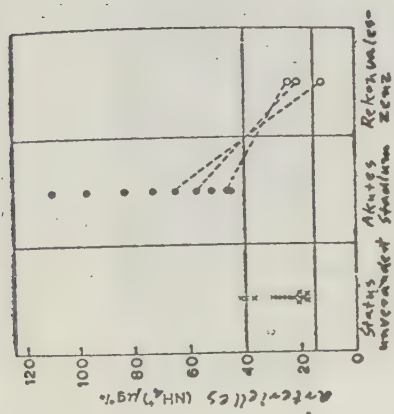


Abb. 73, links, und Abb. 74, rechts, (beide nach MORRIS et al., 1965), zeigen bei 26 Patienten mit chronischer Bronchitis die Korrelation von arteriellem Ammoniakwert und klinischem Stadium (Abb. 73) sowie der arteriellen Sauerstoffsättigung (Abb. 74). * klinischer Status unverändert, • akutes Stadium und ° Rekonvaleszenz.

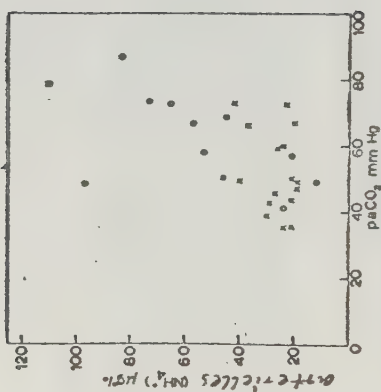
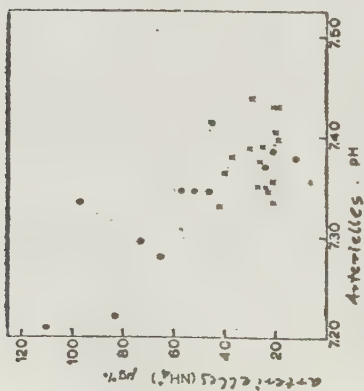


Abb. 75, links, und Abb. 76, rechts, (beide nach MORRIS et al., 1965), zeigen bei 26 Patienten mit chronischer Bronchitis die Korrelation von arteriellem pH-Wert (Abb. 75) und arteriellem CO_2 -Partialdruck (Abb. 76) mit der arteriellen NH_4^+ -Konzentration. * klinischer Status unverändert, ○ akutes Stadium und ○ Rekonvaleszenz.

dissoziationskurve nach rechts verschiebt, sodaß also die geringere Blutsättigung mit Sauerstoff bei akuter chronischer Bronchitis sich zum Teil aus der Azidose erklärt.

11. Bemerkungen zur Ammoniakabatemung

Die quantitative und qualitative Bedeutung der NH_3 -Atemung ist nicht genau untersucht worden. MÜLLER-BEISSENHIRTZ et al. (1964) nahmen Messungen bei Nierenkranken vor, wie sie Tab. LVII zeigt. Weitreichende klinische oder theoretische Schlußfolgerungen lassen sich bisher aus diesen Werten nicht ziehen. Es steht jedoch fest, daß die Ammoniakexpirationswerte in großem Umfang von der Sauberkeit des Mundes, vom Vorhandensein ureasebildender Bakterien im Mund und evt. auch dem pH-Wert des Speichels abhängen. Im Speichel selbst sind 2-10 mg/100 ml Ammoniakstickstoff enthalten.

12. Versuche zur chronischen Ammoniakinhala- tion

WEATHERBY (1952) konnte durch Ammoniakinhala-tionsversuche an Meerschweinchen erst nach einer Exposition der Tiere über 18 Wochen in einer Ammoniakkonzentration von 170 ppm histologisch schädliche Wirkungen der chronischen Ammoniak-sintoxikation nachweisen. Die Konzentration des Ammoniaks in der Versuchskammer variierte zwischen 140-200 ppm Ammoniak. Da Laboratoriumspersonal bereits 53 ppm Ammoniak am Geruch feststellen konnte und bei 408 ppm bereits eine unmittelbare Rachenirritation eintritt, so erscheint es unwahrscheinlich, daß Menschen sich freiwillig so lange einer so stark ammoniakhaltigen Luft aussetzen. Die histologisch nachweisbaren Schäden betrafen denn auch nicht die Lunge, das Herz, den Magen

Patient, Diagnose	Rest-N mg-%	Blut-NH ₄ -N µg-%	Expirations-NH ₄ (ng/l Luft)	
			vor „Mund- pflege“	nach „Mund- pflege“
Mü., gesunde Versuchsperson, 20 Std nüchtern		47	725	200
Dö., akutes Nieren- versagen	127	35,5	50	nicht meßbar
He., akutes Nieren- versagen nach Kreislaufkollaps	150	53,4	338	120
En., akutes Nieren- versagen nach Unterkühlung	155	36,2	unter 50	unter 50
Kä., chronische Glomerulo- nephritis	157	58,7	7950	983
Ma., chronische Niereninsuffizienz (Alport-Syndrom)	236	110	> 20000	11400
Pa., chronische Nephritis	206	85	175	—
Sp., chronische Glo- merulonephritis	340	31,9	182	55
Ne., chronische Niereninsuffizienz (chronische Pyelo- nephritis, Phen- acetin)	72	41	2390	573
Eh., chronische Glo- merulonephritis	122	39	4810	2030

Tab. LVII (nach MÜLLER-BEISSENHIRTZ
et al., 1964). Die Ammoniakabatemung bei
akuter und chronischer Niereninsuffizienz
sowie der Einfluß der Mundpflege auf
die Meßergebnisse.

oder den Dünndarm, sondern äußerten sich in einer beträchtlichen Vergrößerung von Leber, Milz und Nieren und leichten degenerativen Veränderungen in den Nebennieren. Diese bestanden aus einem Anschwellen der Zellen mit Degeneration des Zytoplasmas in der mittleren und inneren Zone. In der Milz fanden sich beträchtliche Mengen von Hämosiderin als Zeichen für verstärkte Blutdestruktion und in der Niere kam es zu einer Schwellung der Nierentubuli mit Albuminausscheidung ins Lumen.

13. Verhinderung von ammoniuminduziertem Lungenödem im Experiment durch Gabe von beta-Rezeptor-Blockern

Äußerst interessante Aspekte für die Pathogenese und Behandlung des Lungenödems ergeben sich aus den Arbeiten von MASELLI-CAMPAGNA et al. (1969) und GUERITAUD et al. (1969). In der zuletzt genannten Arbeit, die zu Beginn des folgenden Kapitels noch genauer besprochen werden wird, wird bewiesen, daß Ammoniumionen einen spezifischen Effekt auf die Zellgranula ausüben, indem sie Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) freisetzen. Dieser Effekt mag bei erhöhtem Blutammoniakspiegel zur Entstehung des Lungenödems beitragen. Diese These scheint durch die Versuche von MASELLI-CAMPAGNA et al. (1969) gerechtfertigt. Durch intraperitoneale Gabe einer 6 %-igen Ammoniumchloridlösung in einer Gesamtdosis von 5 ml/kg Körpergewicht wurde bei Ratten nach wenigen Minuten der Tod durch Lungenödem unter Konvulsionen hervorgerufen. Wurden die Ratten jedoch zunächst einmal mit dem beta-Rezeptor-blockierenden Pharmakon

Gruppe	Anzahl Tiere	Buti- drin 12 mg/ kg	Gestor- ben (%)	6-%-ig. NH ₄ Cl 5 ml/ kg	Gestor- ben (%)	überle- bende (%)
Kontrol- len	12	0	0	12	12 (100%)	0
Versuchs- tiere	29	29	2 (7%)	27	10 (37%)*	17 (63 %)*

Tab. LVIII (nach MASELLI-Campagna et al., 1969).
Schutz von Ratten gegen Ammoniakvergiftung durch den
 β -Rezeptorblocker Butidrin.

*Die Prozentzahlen in Klammer beziehen sich auf die
überlebenden Tiere, denen Butidrin gegeben wurde.

Gruppe	Anzahl Tiere	Propra- nolon 4 mg/ kg	Gestor- ben (%)	Gestor-6-%-ig NH ₄ Cl 5 mg/ kg	Gestor- ben (%)	Überle- bende (%)
Kontrol- len	12	0	0	12	12 (100%)	0
Versuchs- tiere	56	56	2 (4%)	54	6 (12%)	48 (88%)*

Tab. ILX (nach MASELLI-CAMPAGNA et al., 1969).
Schutz von Ratten gegen Ammoniakvergiftung durch
Propranolon.

*Die in Klammern stehenden Prozentzahlen beziehen sich
auf Tiere, die Propranolon erhielten und dies überlebten.

Butidrin in einer Dosis von 12mg/kg Körpergewicht intraperitoneal oder von Propranolon in einer Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal behandelt, so starben zwar an diesen protektiven Injektionen innerhalb von 5-10 Minuten 7 % respektive 4 % der Ratten, es überlebten jedoch die verbliebenen Ratten eine daraufhin erfolgende Injektion von Ammoniumchlorid in der oben genannten Stärke zu einem Prozentsatz von 63 % respektive 88 %. Diese Ratten zeigten nur Konvulsionen, jedoch kein Lungenödem. Die Ergebnisse dieser beiden Versuche finden sich in Tab. LVIII und IIX.

VIII. Kapitel

Untersuchungen zur Pathophysiologie des Ammoniaks.

1. Einfluß von Ammoniumionen auf den Noradrenalinmetabolismus

GUERITAUD et al. (1969) konnten durch im folgenden näher zu besprechende Versuche nachweisen, daß Ammoniumionen Katecholamine aus ihren Granula freisetzen.

Diese These findet ihre experimentelle Stütze in den zu Ende des vorigen Kapitels besprochenen Versuchen von MASELLI-CAMPAGNA et al. (1969), wo durch Anwendung von Beta-Rezeptor-

Blockern das in den übrigen Versuchen mit akuter Ammoniakintoxikation tödlich verlaufende Lungenödem zum größten Teil verhindert werden konnte.

Der Noradrenalinmetabolismus am postganglionären sympathischen Neuron findet sich in der schematischen Zeichnung der Abb. 77.

Die Noradrenalinsynthese, die von Tyrosin ausgeht, verändert sich in direkter Relation zur nervösen Stimulation. Die Katecholaminsynthese ist reguliert durch die Tyrosinhydroxylase, die ein geschwindigkeitslimitierendes Enzym ist. Die Speicherung von Noradrenalin erfolgt in den Speichergranula. Obwohl der genaue Mechanismus hierfür nicht bekannt ist, so ist es wichtig zu wissen, daß der Speichervorgang in Anwesenheit von hohen Konzentrationen von Adenosintriphosphat geschieht. Hinzu kommt, daß ATP eine Rolle bei der Bildung und im Konzentrationsmechanis-

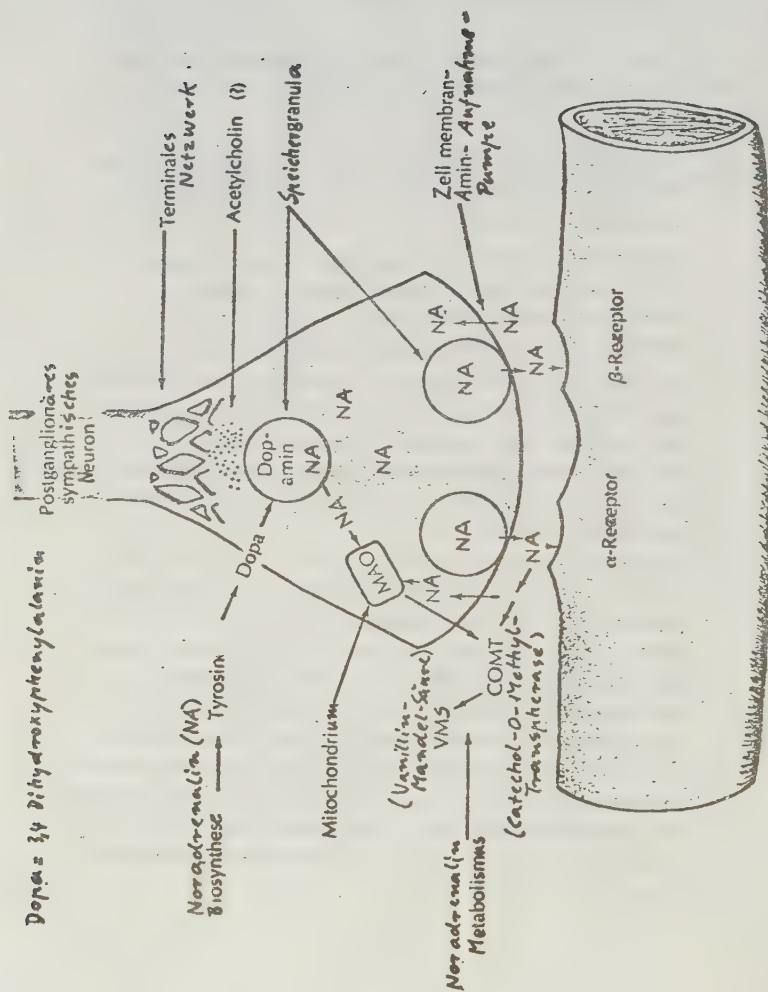


Abb. 77 (nach ABRAMS 1969). Der Noradrenalinmetabolismus im postganglionären sympathischen Neuron.

mus für verschiedene biologisch aktive Amine spielt. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse darf angenommen werden, daß der Freimachungsmechanismus für Noradrenalin aus den Speichergranula über eine Herabsetzung des Adenosintriphosphats erreicht wird. Über die spezifische Giftwirkung des Ammoniaks, einen Fall der ATP-Konzentration im Gehirn hervorzurufen, wurde bereits im Kapitel V bei der Besprechung der Ergebnisse von SCHENKER et al. (1967) berichtet. Auf die Verhältnisse des gesenkten ATP-Spiegels in der Leber in Versuchen von FLORES et al. (1962) ist in Kapitel II eingegangen worden.

2. Bemerkungen zur Katecholaminaufnahme bei Reserpingabe

Zum Verständnis der Arbeit von GUERITAUD et al. (1969) sollen noch einige Bemerkungen zum Reserpin und zur Katecholaminaufnahme dienen. Reserpin, das Alkaloide von Rauwolfia serpentina enthält, hat antihypertensive und tranquillierende Eigenschaften, die durch Interferenz mit dem Granulumspeichermechanismus für Noradrenalin zustande kommen. Während bei der physiologischen Freisetzung von Katecholaminen ein kleines Granulum abgeschieden wird und seine Amine am Rezeptor in Aktion treten, so setzt Reserpin diese innerhalb des Axoplasma frei, sodaß sie durch die Monoaminoxidase (MAO) umgewandelt werden und deshalb vorzugweise als aktive Produkte außerhalb des Nervens erscheinen. Reserpinisiert man ein Tier, so zeigt daher weder eine sympathische Stimulierung noch eine Injektion von Tyramin eine Pressorantwort, bedingt durch die Entladung des Noradrenalinvorrates. Wird dagegen nach einer Infusion von Noradrenalin oder Tyramin die Nervenstimulierung gegeben, so ist die Pressorantwort wieder

hergestellt. Dies läßt auf eine Aufnahme von Katecholaminen durch die Zellmembran schließen (GOTH 1970).

3. Wirkung von Ammoniumionen auf isolierte Teile von Atrium, Aorta und Ileum sowie den Blutdruck beim Kaninchen

GUERITAUD et al. (1963) zeigen, daß Ammoniumionen unterschiedlicher Salze wie Sulfat, Chlorid und Azetat gleichermaßen positiv inotrope und chronotrope Wirkungen am isolierten Kaninchenatrium haben, das isolierte Aortensegment hypertonisieren, diphasisch hypertonisierend und entspannend am isolierten Ileum wirken und nach intravenöser Injektion permanent hypertensiv am Ganztier wirken. Die Wirkung wird durch eine Freisetzung der Katecholamine durch das Ammoniumion erklärt. Es zeigt sich, daß bei Wiederholung der Versuche ebenso wie bei Präreserpinisierung die Wirkungen abgeschwächt auftreten. Hingegen ist bei Gabe von Noradrenalin der Speicherungsmechanismus nicht beeinträchtigt, ebensowenig wie die Synthese von Katecholaminen aus Tyrosin. Durch Verbrauch der Katecholamine abgeschlafte Reaktionen lassen sich durch Gabe der beiden Stoffe Noradrenalin oder Tyrosin wieder reaktivieren. Die drei Ammoniumsalze Sulfat, Chlorid und Azetat lösen prinzipiell dieselben Reaktionen aus, die in den hier angegebenen Versuchen nicht näher differenziert werden konnten. Um die Wirkungen der Salze vergleichbar zu machen, wurden Mengen gegeben, die in ihrem Ammoniumgehalt äquivalent waren. Es wurden 0,9, 1,8 und 3,6 Milliäquivalent NH_4^+ -Ionen verwendet. Die Salze wurden mit 50 ml Wasser gemischt. Als andere Substanzen wurden verwendet Adrenalin 50 oder 100 μg , L-Tyrosin 20 mg je 50 ml Wasser oder 1-5 mg/kg, Reserpin 2,5 mg/kg Körpergewicht 18 oder 48 Stunden vorher.

Am isolierten Atrium des Kaninchens erzeugt die Hinzufügung von 1,8 Milliäquivalent NH_4^+ -Ionen/50 ml Wasser von Ammoniumchlorid eine starke Vergrößerung der Amplitude der Kontraktionen und sekundär eine Akzeleration des Rhythmus von 140 auf 160 Kontraktionen/min. Bei Wiederholung kommt es zu einer deutlich stärkeren und verlängerten Wirkung, die jedoch bei der 4. Applikation verschwindet. Nach Zufügen von 50 μg Adrenalin tritt jedoch eine Restauration ein und der anfängliche Effekt wird sogar noch übertroffen. Siehe dazu Abb. 78.

4. Beweis der Noradrenalinfreisetzung aus Speichergranula durch Ammoniumionen

Nachdem das Tier 18 Stunden vor dem Versuch reserpinisiert worden ist, kommt es zu keiner Antwort der Frequenz- oder Amplitudensteigerung nach Gabe von Ammoniumchlorid. Nach Gabe von Adrenalin ins Lösungswasser kommt es zu einer partiellen Restauration der Ammoniumwirkung, wie der Vergleich mit dem vor Versuchsbeginn nicht reserpinisiertem Atrium zeigt. Siehe dazu Abb. 79. Dieser Versuch beweist, daß das Ammoniumion wahrscheinlich keinen Einfluß auf die Membranaufnahme des Adrenalins hat, sondern nur einen freisetzenden Effekt auf die Granula. In Abb. 80 wird gezeigt, wie die Antwort auf Ammoniumchlorid nach einer Reserpinisierung 48 Stunden vorher durch Gabe von insbesondere L-Tyrosin, das für die Synthese von Adrenalin wichtig ist, wieder hergestellt werden konnte. An der isolierten Kaninchenaorta zeigt Ammoniumchlorid einen hypertensiven Effekt. 1,8 Milliäquivalent Ammoniumionen je 25 ml Lösungswasser provozieren eine Erhöhung des Tonus, der sich auch bei Wiederholung nicht ändert, wie Abb. 81 zeigt. Durch Tyrosingabe kann auch hier der nach Reserpinisierung

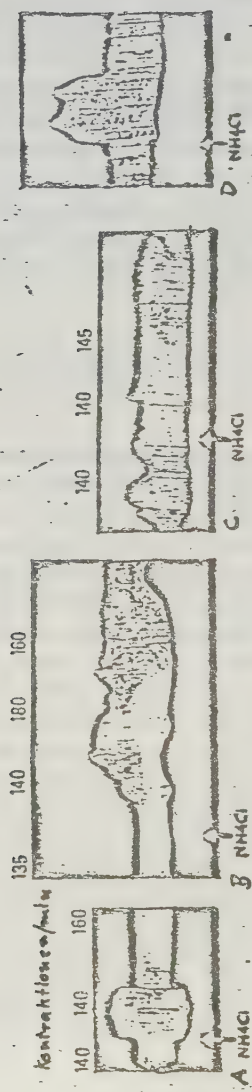
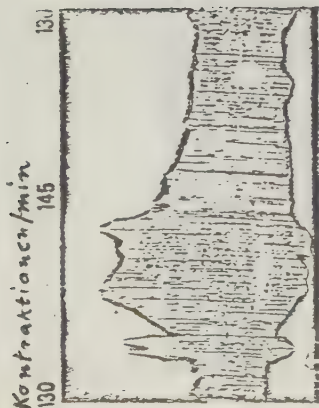
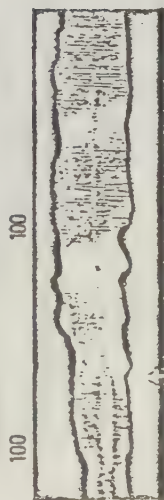


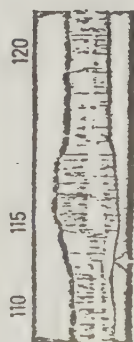
Abb 78 (nach GUERITAUD et al., 1969).
 Der Einfluß von 1,8 Milliäquivalent NH_4Cl
 auf das isolierte Kaninchenatrium.
 A. 1. Applikation, B und C 2. und 4. Applikation jeweils
 nach Waschung des Atriumfaser. D nach Zugabe von 50 μg
 Adrenalin und anschließende Waschung verbessert sich
 die Initialantwort auf NH_4Cl .



A NH_4Cl



NH_4Cl



C NH_4Cl

Abb. 79 (nach
GUERITAUD et al., 1969).
A Antwort des normalen
Kaninchenatriums
bei Applikation von NH_4Cl
18 Stunden nach Reserpiningabe.
B Verschwinden bei zweiter
Applikation.
C Teilweise Restaurierung der
Wirkung nach vorheriger
Zugabe von Adrenalin
und Waschung.

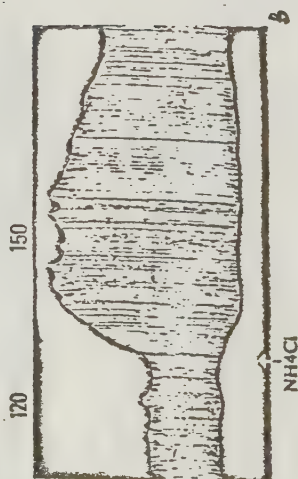


Abb. 80 (nach GUERITAUD et al., 1969).
 A Verschwinden der Antwort
 auf NH₄Cl beim Kaninchenatrium
 48 Stunden nach Reserpin.
 B Wiederherstellung dieser
 Antwort nach Zugabe von
 20 mg L-Tyrosin, 10 mg Fol-
 säure und 15 mikrog Vit. B₁₂.

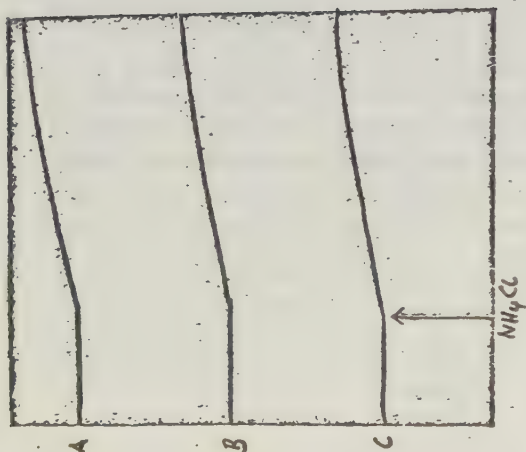


Abb. 81 (nach GUERITAUD et al., 1969). Die Wirkung von NH_4Cl (1,8 mÄquivalent $\text{NH}_4/25$ ml Wasser) auf ein Fragment der isolierten Aorta. ABC zeigen drei Applikationen nach jeweiliger Waschung und Rückkehr zum Ausgangstonus.

verschwundene Effekt wieder festgestellt werden, wie Abb. 82 zeigt. Natriumazetat ruft am isolierten Ileum eine hypertonische Antwort ohne initiale Hypotonie hervor. Die drei untersuchten Salze mit einer Menge von 3,6 Milliäquivalent Ammoniumionen je 100 ml beim Chlorat und Azetat und 1,8 Milliäquivalent je 100 ml beim Chlorid haben einen etwas anderen Effekt. Die Antwort der normalen Gewebephase ist verstärkt durch eine hypotone Anfangsphase vor einer hypertonen Phase mit beträchtlicher Vergrößerung der Kontraktionsamplitude. Bei Wiederholung der Dosis verstärkt sich insbesondere der Mehreffeckt der Hypotonie. Beim präreserpinisierten Tier zeigt sich deutlich insbesondere nach wiederholter Zugabe von Ammoniumionen, daß die Sensibilität und hier besonders die initiale Hypotonie weit geringer sind. Siehe dazu Abb. 84.

5. Mögliche Dauerwirkung von Ammoniumionen bei Wiederauffüllung der Speichergranula

Bei Gabe am Ganztier kommt es zu einer Erhöhung des arteriellen Drucks beim Kaninchen, wie Abb. 85 zeigt, der sich bei vorheriger Gabe von L-Tyrosin dergestalt modifizieren läßt, daß eine Drucksteigerung über einen längeren Zeitraum möglich zu sein scheint wegen der durch das Tyrosinangebot vorhandenen Möglichkeit der Neuproduktion von Noradrenalin zur Auffüllung der durch das Ammoniumion entleerten Speichergranula. Siehe hierzu Abb. 86.

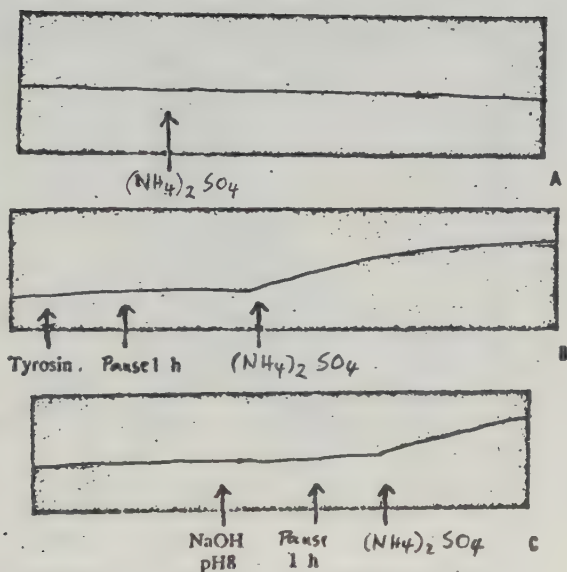


Abb. 82 (nach GUERITAUD et al., 1969).
 Der Einfluß von L-Tyrosin auf die Antwort der isolierten Aorta beim Kaninchen bei Ammoniumsulfat (59,25 mg/25 ml) des reserpinisierten Tieres.

A Abwesenheit einer Antwort beim 18 Stunden vorher reserpinisierten Tier.

B. Wiederherstellung der hypertonen Antwort nach 1 Stunde Kontakt mit 10 mg L-Tyrosin (ohne Waschung).

C Diese Antwort besteht auch noch nach einer weiteren Stunde nach Auswaschung, wobei NaOH zum Aufrechterhalten des pH gegeben wurde (was jedoch nicht nötig ist, wie andere Versuche zeigten).

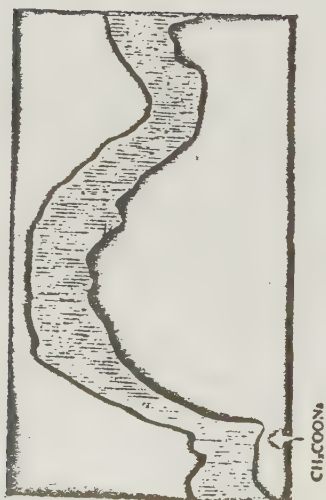


Abb. 83 (nach GUERITAUD et al., 1969).
Die hypertonische Antwort ohne initiale Hypotonie
am normalen Kaninchenileum bei Gabe von Natriumazetat
(138 mg/50 ml).



NH_4Cl

A



NH_4Cl

B



NH_4Cl

C

Abb. 84. Fortsetzung S. 240

Fortsetzung der Abb. 84 von S. 239:

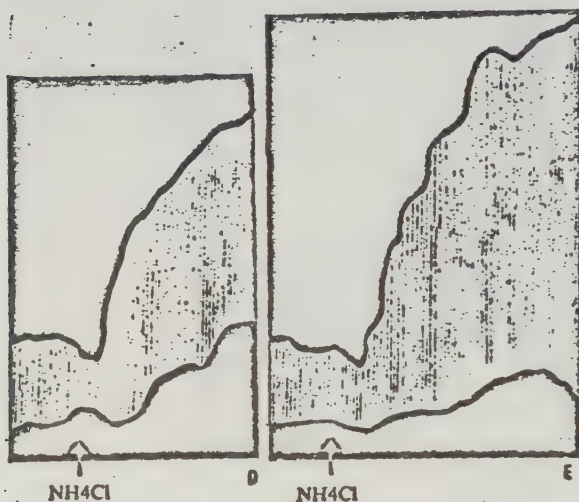


Abb. 84 (nach GUERITAUD et al., 1969).
Antwort des isolierten
Kaninchenileum auf
Zugabe von Ammonium-
chlorid (1,8 mÄquivalent/
100 ml).

- A normales Tier
- B 48 Stunden vorher
reserpinisiertes Tier
- C zweite Applikation
- D beim reserpinisier-
ten Tier bewirkt die
Zugabe von 20 mg Tyrosin
für 15 Minuten eine
leichte Verstärkung
der initialen Hypotonie.
- E die Zugabe von 10 mg
Ascorbinsäure und
15 µg Cyanocobalamin
akzentuiert diese
hypotonische Antwort.

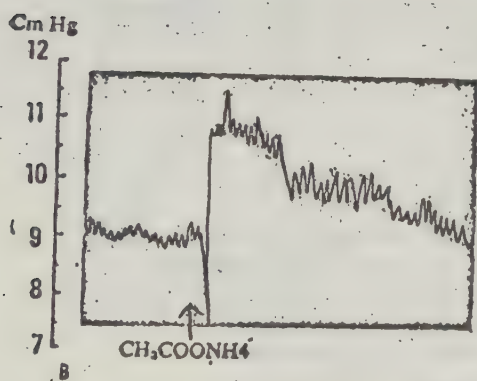
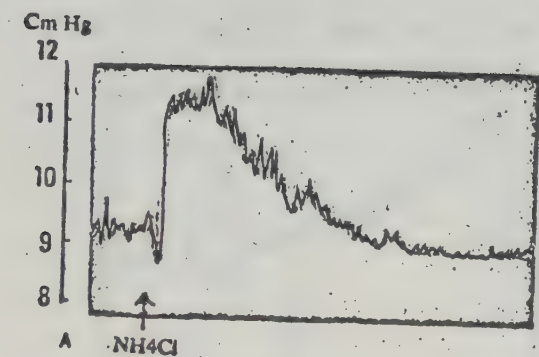


Abb. 85. Fortsetzung S. 242

Fortsetzung von Abb. 85 von S. 241:
Cm Hg

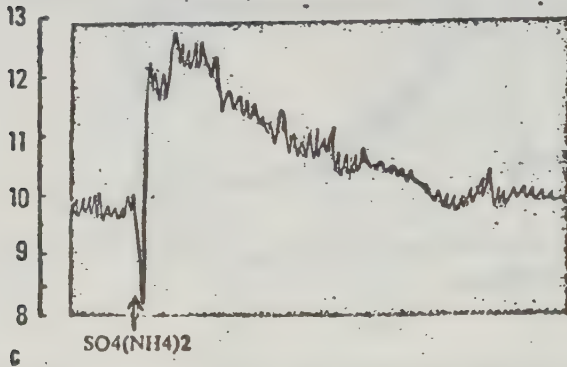


Abb. 85 (nach GUERITAUD
et al., 1969). Arteri-
elle Hypertension am leben-
den Kaninchen durch Injektion
von 0,3 ml Ammoniumsalz.
Zu beachten die initiale
Hypotonie. Die Injektionen
erfolgten im 45-Minuten-
Intervall.

Gegeben wurden jeweils
0,9 mÄquivalent/kg von
A Ammoniumchlorid
B Ammoniumazetat
C Ammoniumsulfat.

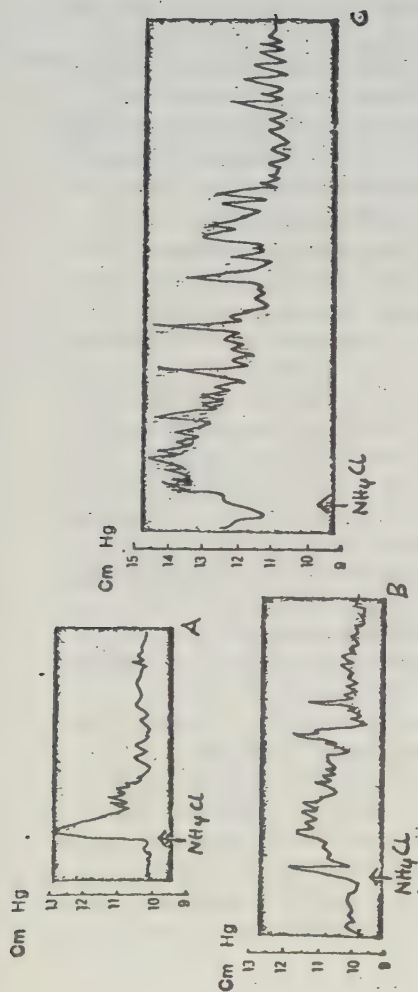


Abb. 86 (nach GUERITAUD et al., 1969).
Die Modifikation der hypertensiven Antwort auf NH_4Cl -
Gabe beim selben Tier wie in Abb. 85 durch Infusion
von 40 ml in 40 min einer Mischung mit 1,5 mg/kg
L-Tyrosin, 20 mg/kg Folsäure und 10 μg Vit. B₁₂.

6. Liquor als intrazellulärer Modellfall zur Erklärung der durch Ammoniumchlorid- gabe bewirkten Azidose

Zur Problematik der bei Einnahme von Ammoniumchlorid auf enteralem oder parenteralem Weg entstehenden Azidose habe LOESCHKE et al. (1963) Messungen an Katzen durchgeführt. Die Ergebnisse scheinen zu beweisen, daß die hierbei erzeugte metabolische Azidose zunächst einmal durch unterschiedliche Verteilung des in seine Komponenten NH_3 , H^+ und Cl^- zerfallenden Ammoniumchlorids bewirkt wird.

Während die in ihre Ionen dissoziierte Salzsäure nur durch die in ihrem Gesamtquerschnitt geringe Übertrittsfläche der Zellporen ins Zellinnere gelangen kann, vermag im Gegensatz dazu das undissoziierte Ammoniakmolekül durch seine leichte Lipoidlöslichkeit die Zellmembranen ungehindert zu durchwandern. Der niedrigere intrazelluläre ph-Wert verursacht eine Anreicherung des Ammoniaks in den Zellen, sodaß durch Ammoniumchlorid eine metabolische Azidose entsteht mit extrazellulärer Azidose und intrazellulärer Alkalose. Da die Zell-Liquor-Schranke bei dieser grob chemischen Betrachtungsweise die gleichen Eigenschaften wie die Zellmembranen haben dürfte, so wurde der Liquor cerebrospinalis nach Einsetzen einer ph-Meßelektrode an der Oberfläche des extraventrikulären Teils des Plexus chorioideus des Vierten Ventrikels zusammen mit anderen Werten wie arterielles ph, arterieller Blutdruck, Respirationsvolumen, sowie pCO_2 des einzelnen Atemzuges als Modellfall der intrazellulären Verteilung genommen. Der ph des Liquor cerebrospinalis ist fast ausschließlich abhängig von den Konzentrationen der diffusiblen Gase CO_2 und NH_3 im Blut und kann nur langsam verändert werden durch Injektion von Säure ins Blut. Der Austausch von undissoziierten Ammonium und CO_2 ist dagegen sehr schnell, wie die ph-Änderung im Liquor

bereits 15 Minuten nach intravenöser Injektion zeigt. Die Injektion von Ammoniumchlorid ins Blut erzeugt plötzlich Atemdepression oder sogar Apnoe, die von einer Hyperventilationsphase gefolgt ist. Der $p\text{CO}_2$ wird dadurch erniedrigt. Bei Injektion von HCl kommt es dagegen sofort zu einer starken Hyperventilation und Erhöhung des $p\text{CO}_2$. Durch die Hyperventilation kommt es jedoch schnell zu einer Verminderung des Kohlendioxidpartialdrucks ($p\text{CO}_2$). Die Erniedrigung des arteriellen ph-Wertes nach einigen Minuten ist die gleiche bei Injektion von Ammoniumchlorid oder HCl. Dieser ähnliche Effekt ist sicherlich bedingt durch die metabolische Entfernung des NH_3 , der wohl in zunehmenden Maße nach einigen Minuten zu Harnstoff abgebaut wird. Diese Verhältnisse spiegeln sich an den Kurven eines typischen Versuchs wieder, wie er in Abb. 87 zu sehen ist.

Im ersten Fall von Abb. 87 der Ammoniumchloridinjektion sieht man den durch kurzen Atemstillstand hervorgerufenen kurzzeitig stark erhöhten $p\text{CO}_2$ -Wert. Nach einer Latenzzeit von etwa 15 Sekunden steigt das ph an der Oberfläche des Plexus chorioideus kräftig an und erreicht einen Maximalwert von 7,44 im Vergleich zum Ausgangswert, der bei ph 7,33 lag. Das arterielle ph erreicht am Ende der Registrierung einen konstanten Wert von 7,30, der unter dem Ausgangs-ph von 7,32 liegt. Etwa 3 Minuten nach der Injektion hatte das arterielle ph den Ausgangswert vorübergehend erreicht, wohl durch die kompensatorische Wirkung der verstärkten CO_2 -Abatmung. Im Gegensatz dazu zeigt die Kurve nach HCl-Injektion, die wegen Gefahr des Herzstillstandes protrahiert gegeben werden mußte, keine Alkalose im Plexus chorioideus, keinen Atemstillstand und im übrigen einen kontinuierlichen Verlauf des arteriellen ph-Wertes, der sich nach einer anfänglichen Senkung langsam unterhalb des Ausgangswertes von ph 7,50 bei einem ph von

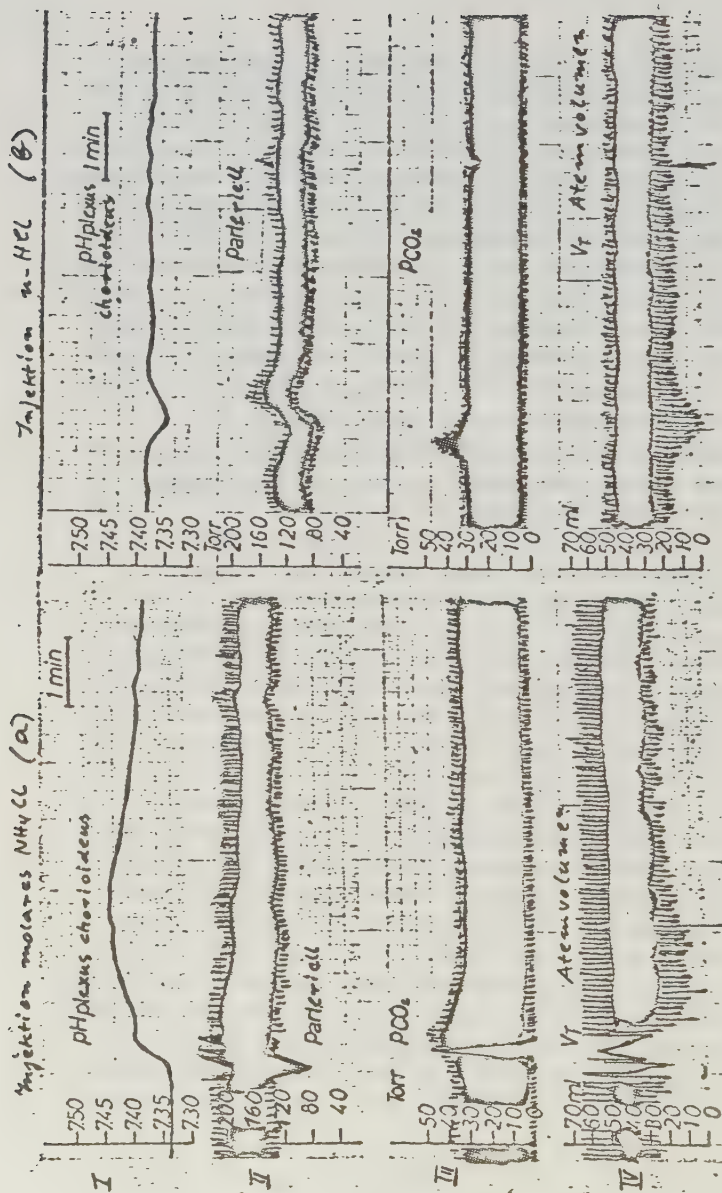


Abb. 67. Fortsetzung S. 247



b

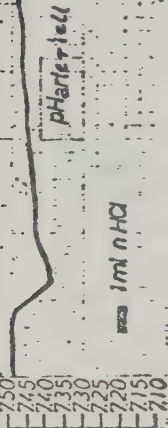


Abb. 87 (nach LOESCHKE et al., 1963). Vergleich i.v. Injektion von molarem NH_4Cl (a) und n-HCl (b) am gleichen Versuchstier. Katze 6.12.62 in flacher Chloralose-Urethan-Narkose. Zwischen den Versuchen a und b lagen zwei Injektionen von Ammoniumkarbonat, eine Infusion von HCl und eine Infusion von Natriumhydrogenkarbonat. Dadurch erklären sich unterschiedliche Ausgangswerte des ph beim Plexus und in der Arterie (siehe weiter unten). In Versuch a besteht nach kurzem Atemstillstand eine nur langsam abklingende Hyperventilation bei gleichzeitig durch den Durchtritt von Ammoniak im Liquor nach der alkalischen Seite hin verschobenen Reaktion. In Versuch b besteht eine kurzfristige, kräftige Hyperventilation, die so lange anhält, bis der Liquor-ph durch CO_2 -Übertritt zur saueren Seite verschoben wird. Daran gibt es eine geringe anhaltende Hyperventilation) I ph auf der Oberfläche des extraventrikulären Teils des plexus chorioideus im 4. Ventrikel, II arterieller Druck, III CO_2 -Druck im einzelnen Atemzug, IV Atemvolumen, V arterielles ph.

7,47 stabilisiert. Damit zeitigen also Ammoniumchlorid- und HCl-Injektion nach Ablauf weniger Minuten dieselbe pH-Veränderung.

7. Blutammoniakerhöhung beim Blutungsschock

NELSON et al. (1953) untersuchten die Ammoniakspiegel-erhöhung beim Blutungsschock. Bei 7 ungefähr 10 kg schweren Hunden wurden unter sterilen Bedingungen und nach Gabe von 6 mg/kg Körpergewicht Heparin intravenös aus der Arteria femoralis jeweils so große Blutmengen in einen sterilen Behälter abgelassen, daß der Blutdruck über einen Zeitraum von 6 Stunden um 40 mm Hg erniedrigt wurde. Kurz vor dem Tod wurden bei 4 Hunden durch thoracoabdominale Incisionen Blutproben zur Ammoniakbestimmung aus verschiedenen Gefäßen gewonnen. Die Ergebnisse sind in Tab. LX wiedergegeben. Bei Hypoxie, die durch einen oligämischen Schock erzeugt wird, ist die ammoniakentgiftende Funktion des Leberparenchyms stark eingeschränkt. Trotzdem wird aus den Werten ersichtlich, daß die Leber immer noch die Ammoniakkonzentration von der Vena porta zur Vena hepatica deutlich erniedrigt. Allerdings ist der Ammoniakgehalt der hepatischen Vene immer noch erhöht. Abb. 88 faßt die Ergebnisse noch einmal in einem Schema zusammen. Danach scheint die Lunge wahrscheinlich zu einem Teil durch Abatmen in der Lage zu sein, den Ammoniakspiegel zu erniedrigen. Durch die eingeschränkte Entgiftungsfunktion der Leber kommt es zu einem Circulus vitiosus der zunehmenden metabolischen Ammoniakvergiftung, wodurch die Tiere tiefer in Schock geraten. Auch die Niere zeigt einen erhöhten Ammoniakspiegel. Die Konsequenz der gezeigten Untersuchung beim Blutungsschock dürfte sein, neben der Blutrestitution bei der Behandlung auch die Ammoniakentgiftung durch Gabe von Arginin anzuregen.

Blutentnahme	KONTROLLHUNDE						MiHel Wert	Wert - mitte
	NO. 4	NO. 5	NO. 6	NO. 7	NO. 8			
Aorta	1.36	1.38	1.04	1.25	1.57		1.44	1.38
Vena jugularis	1.10	1.38	1.20	1.22	1.26		1.23	1.22
Arteria pulmonalis	1.00	1.24	—	1.42	1.28		1.40	1.35
Vena pulmonalis	1.00	1.24	—	1.73	1.25		1.47	1.45
Vena renalis	2.40	2.50	—	2.47	2.52		2.50	2.50
Vena cava inferior	—	—	2.09	1.35	1.43		1.02	1.43
unterhalb v. renalis	2.40	—	2.57	1.74	2.08		2.20	2.24
Vena cava inferior	0.52	3.08	2.94	11.00	3.24		5.51	3.20
oberhalb v. renalis	1.20	1.40	2.12	1.04	1.63		1.50	1.40
Vena porta								
Vena hepatica								
Blutentnahme	SCHOCKHUNDE BEIM TODE						MiHel Wert	Wert - mitte
	NO. 12	NO. 13	NO. 14	NO. 15				
Aorta	4.00	2.28	1.88	2.37			2.65	2.33
Vena jugularis	2.43	2.22	1.04	2.24			2.13	2.23
Arteria pulmonalis	—	4.88	3.22	2.20			3.40	3.22
Vena pulmonalis	—	2.40	1.07	2.62			2.20	2.40
Vena renalis	—	—	—	3.02			—	—
Vena cava inferior	1.79	4.31	1.82	1.21			2.28	1.81
unterhalb v. renalis	0.85	0.24	2.81	3.17			4.52	4.51
Vena cava inferior	8.23	11.50	12.40	5.08			0.53	0.80
oberhalb v. renalis	4.03	4.88	2.25	2.88			3.00	3.75
Vena porta								
Vena hepatica								

Tab. LX (nach NELSON et al., 1953). Die NH_3 -N-Konzentration in $\mu\text{g}/100$ ml im Blut verschiedener Gefäße bei Kontrollhunden und solchen mit Blutungsschock.

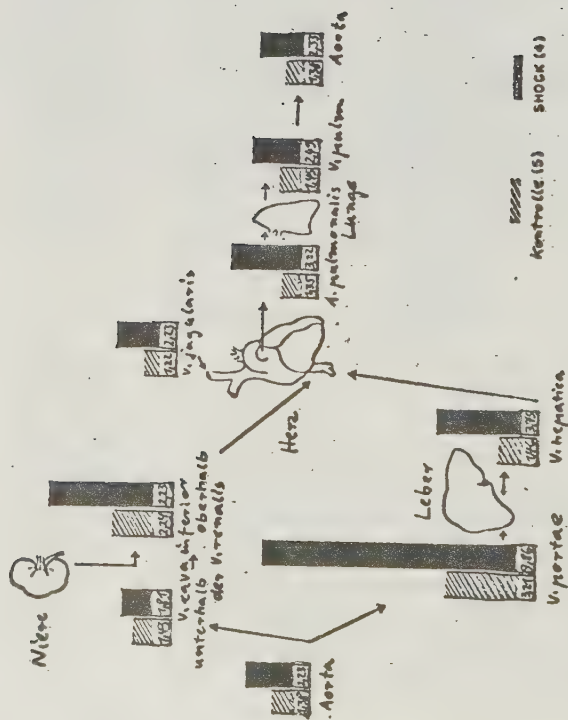


Abb. 88 (nach NELSON et al., 1953).
Die durchschnittlichen Ammoniakwerte in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei Kontrollhunden und solchen mit Blutungsschock.

Fortsetzung der Legende S. 251

Fortsetzung der Legende zu Abb. 88 von S. 250:
Die gestrichelte, linke Kolonne gibt den Kontrollwert wieder, die rechte den Wert im Schock. In der Kontrollgruppe wird deutlich, daß Intestinum und Niere Ammoniak liefern und die Leber ihn entfernt.
Bei der Schockgruppe sind dagegen sind die Ammoniakwerte in der Vena porta und der Vena cava inferior oberhalb der Nierenvenen höher als in der Kontrollgruppe. Obwohl die Leber die Ammoniakkonzentration der Vena hepatica deutlich reduziert, so ist der Wert doch signifikant höher als in der Aorta.

8. Ammoniumkonzentration in Lymphbahnen

DENIS (1968) untersuchte die Ammoniakkonzentrationen in den Lymphbahnen gesunder Hunde, die durch intravenöse Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht Natriumpentobarbital anästhesiert waren. Die Meßergebnisse finden sich in Tabelle LXI. Das arterielle Blut entstammt der Arteria femoralis, das venöse der Vena cava superior.

Bei letzterer besteht auch bei Hunden keine arteriovenöse Differenz, sodaß es sich nicht im eigentlichen Sinne um typische venöse Blutwerte handelt. Interessant ist, daß die Werte des Ammoniakgehaltes in der Cysterna chyli und dem daraus in Höhe des ersten Lumbalwirbels entspringenden Ductus thoracicus lymphaticus etwas niedriger sind als die im arteriellen Blut. Die Lymphe der Cysterna chyli kommt vorzugsweise von der Leber, den Nieren und dem Darm, nicht jedoch von Muskulatur. Da insbesondere vom Dickdarm große Ammoniakmengen resorbiert werden, so würde man an sich eine höhere Ammoniakkonzentration als im Blut erwarten. Jedoch scheint die Leber beim gesunden Tier den Ammoniak so hochgradig zu fixieren, daß die Leberlymphe ausgesprochen niedrige Werte hat. Dies erklärt wohl die aufgezeigte Differenz. Leider wurden keine Messungen der Lymphdränagegebiete für unterschiedliche Organe vorgenommen. Der Ammoniakgehalt der oervikalen Lymphe, die aus dem Truncus cervicalis lymphaticus gewonnen wurde, ist jedoch eindeutig erhöht. Dies mag partiell durch die bei diesen Experimenten gegebene Anästhesie bedingt sein, wobei die Gehirnzellen als die sauerstoffbedürftigsten in eine relative Hypoxämie geraten. Da in diesem Zustand die Durchlässigkeit der Kapillarmembranen der Lymphdränagegefäße erhöht wird, so ist es denkbar, daß der im Gehirn befindliche Ammoniak

	Anzahl Versuche	NH ₃ - Durch- schnitt	Amol/ml untere obere Grenze	pH	NH ₃ P mm Hg $\times 10^{-6}$	Fluss ml/min
Cervikallymphhe	4	0.064	0.054 — 0.070	7.35	30	—
Thorakallymphhe	11	0.037	0.028 — 0.044	7.36	21	0.5 — 1.5
Gistern chyl.	6	0.039	0.025 — 0.043	7.38	22	0.5 — 0.8
Arteriell. Blut	10	0.042	0.030 — 0.050	7.36	23	—
Venöses Blut	10	0.043	0.032 — 0.51	7.36	23	—

Tab. LXI (nach DENIS 1968). Die NH₃-Konzentration bei normalen Hunden in Lymphe und dem venösen und arteriellen Blut.

verstärkt durch die Lymphe abtransportiert wird.

Da die Kapillaren im Bereich des Intestinum bereits eine äußerst große Permeabilität besitzen, so konnte auch bei einer Erhöhung dieser Permeabilität durch Histamingabe, die sich in einem stärkeren Lymphfluß äußerte, keine Erhöhung der Ammoniakwerte im Ductus thoracicus lymphaticus erzielt werden. Leider wurden ähnliche Untersuchungen und Messung am Truncus cervicalis nicht durchgeführt, die vielleicht hätten zeigen können, daß bei Erhöhung der an sich sehr geringen Kapillarpermeabilität im Gehirn es zu einer Erhöhung der Ammoniakdrainage vom Gehirn kommt.

9. Lymph- und Blutspiegel bei Ammoniakintoxikation

Auch die Messungen der Ammoniakkonzentrationen im Ductus thoracicus lymphaticus nach fünfundvierzigminütigen Infusionen unterschiedlicher Konzentrationen und Mengen von Ammoniumlaktat zeigen interessante Verhältnisse. Siehe dazu Tabelle LXII.

Bei Infusion mit Ammoniumlaktat kommt es zu einer starken Steigerung der Ammoniakkonzentration sowohl in der Lymphe des Ductus thoracicus als auch im arteriellen Blut, doch vergrößert sich die Konzentration im arteriellen Blut schneller als in der Lymphe. Während im Normalfall die Lymphe sogar eine geringgradig größere Ammoniakkonzentration als das arterielle Blut aufweist, weil dieses eben zuletzt durch die Leber entgiftet wurde, und im Gegensatz dazu im Ductus thoracicus auch Lymphe aus dem Intestinum aufgenommen ist, kommt es offensichtlich bei Überschreiten der Ammoniakabbaukapazität der Leber zu einer starken Steigerung der Ammoniakkonzentration im arteriellen Blut. Im Versuch wurden Infusionen von Ammoniumlaktat in einer

Versuche	NH ₄ μMol/ml	pH	NH ₄ P mm Hg × 10 ⁻⁶ (Ammoniakpartialdruck)
Lymphe	0.038	7.39	23
Arteriellcs Blut	0.035	7.39	21
Venöses Blut	0.037	7.38	21
Infusion Ammonium lactat, 100 μMol/min			
Lymphe	0.080	7.38	47
Arteriellcs Blut	0.080	7.37	51.5
Venöses Blut	0.090	7.36	47
Infusion Ammonium lactat, 300 μMol/min			
Lymphe	0.193	7.36	114
Arteriellcs Blut	0.242	7.34	130
Venöses Blut	0.244	7.33	131

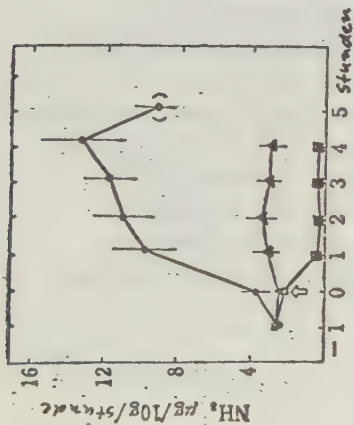
Tab. LXII (nach DENIS 1968). Die Wirkung der Infusion von Ammoniumlaktat auf die Ammoniakspiegel in Lymphe und Blut.

Menge von 300 Mikromol/min gegeben. Die Lymphe weist hierbei nur eine geringere Steigerung der Ammoniakkonzentration auf.

10. Beitrag zur Schutzwirkung des Ammoniaks gegen Magensalzsäure

WATANABE et al. (1970) untersuchten die pathophysiologische Schutzfunktion des gastrischen NH_3 gegen Magen-HCl in Experimenten an Mäusen. Auch wenn die Herkunft der Magen-Urease, die durch Aufspaltung von Harnstoff zu CO_2 und Ammoniak die Magenmukosa durch Neutralisierung von Magen-HCl schützt, umstritten ist und wahrscheinlich von Bakterien her stammt, so scheint durch den neutralisierenden Effekt die Annahme gerechtfertigt, daß der Ammoniakbildung im Magen eine unterstützende Schutzfunktion gegen die Magensalzsäure zukommt. Zunächst konnte einmal gezeigt werden, wie durch Umspülung des Magens mit Harnstoff die Ammoniakproduktion stark anstieg, während sie durch Zugabe des spezifischen Ureasehemmstoffes Benzohydroxamsäure zum Erliegen kam. Siehe dazu Abb. 89.

Diese Versuche wurden in vivo durchgeführt, ebenso wie der folgende, der klären soll, wie die Ammoniumproduktion zusammen mit der Magensaftausscheidung erfolgt. Weder durch Injektion von Histamin, das die Magensaftsekretion stimuliert, noch durch Inhibierung der Magensaftproduktion mit Atropin wurden die Ammoniakwerte verändert. Daraus läßt sich schließen, daß die gastrische Ammoniumproduktion aus der Magenwand unabhängig von der sekretorischen Aktivität der Parietalzellen erfolgt. Nach Gabe von Eugenöl, das die Magenmukosa irritiert, konnte durch die



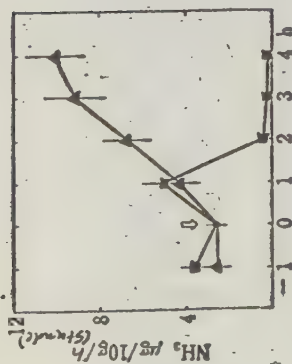
▲ 1/100 m Hel
 ● Harnstoff (0,3%) in 1/100 m Hel
 () Harnstoff eliminiert
 ■ Benzohydroxamsäure
 in 1/100 m Hel Säure (0,3%)
 Abszisse: Zeit in Stunden
 Ordinate: NH_3 im Perfusion
 Mäusegewicht/ Stunde
 Jeder Punkt ist der Mittelwert von
 10 Versuchen, vertikal die Standard-
 abweichung

Abb. 89 (nach WATANABE et al., 1970).
 Die Wirkung von Harnstoff- und Benzohydroxamsäure-
 Spülung auf die Ammoniakproduktion des Mäusemagens.
 Der Magen von urethannarkotisierten Mäusen wurde jede
 Stunde mit 0,5 ml Lösung gespült.

Zugabe von den Ureasehemmern Benzohydroxamsäure, 0,3 % in 1/100 n-HCl, wobei die Ammoniakproduktion stagnierte, und durch Gabe von ausschließlich 1/100 n-HCl wobei die Ammoniakproduktion stark anstieg, gezeigt werden, daß offensichtlich bei vorgeschädigter Mukosa die Ammoniakproduktion stark ansteigt, daß diese über die Urease geht sowie durch Hinzufügen von Magensalzsäure ansteigt und somit einen eindeutig schützenden Effekt bei der vorgeschädigten Magenmukosa hat. (Siehe dazu Abb. 90).

11. Theorie der saueren Darmammoniakdialyse

Untersuchungen zu den Resorptionsverhältnissen von Ammoniak im Darm wurden von PRICE et al. (1970) durchgeführt. Da das Überwinden der Zellbarriere beim undissoziierten Ammoniumion nicht durch einen aktiven biochemischen Prozeß, sondern durch physikalische Lösung erfolgt, so kann durch Veränderung des pH-Werts im Intestinum die Resorption von Ammoniak nicht nur verhindert werden sondern auch zu einem reinigenden Prozeß beitragen. Die theoretischen Verhältnisse sind noch einmal kurz in Abb. 91 wiedergegeben. Das chemische Gleichgewicht für die Dissoziation von NH_4^+ in H^+ und NH_3 liegt bei einem pH von 9,25. Besteht zwischen den beiden durch die Zellwand getrennten Seiten ein pH-Unterschied von 1, also z.B. bei pH 7,35 auf der einen Seite und pH 8,35 auf der anderen, so befinden sich auf beiden Seiten die NH_4^+ -Ionen im Verhältnis von 10 : 1. Da diese nicht löslich sind und die Zellwand auch nicht in größerem Umfang durch-



▲ 1/100 N HCl
 ■ Benzohydroxamsäure
 im 1/100 N HCl
 Säure (0,3%)
 Abszisse: Zeit in Stunden
 Ordinate: NH₃ im Pentasat/10g Mäuse-
 gewicht/ Stunde
 Jeder Punkt ist der Mittelwert von
 10 Versuchen, vertikale Linien zeigen
 die Standardabweichung

Abb. 90 (nach WATANABE et al., 1970).

Der Effekt von Eugenol und Benzohydroxamsäure auf die Ammoniakproduktion des Mäusemagens.

Eugenolemulsion (0,3%) wurde für 30 min im Mäusemagen belassen. Nach dieser Behandlung wurden zwei Testlösungen zugegeben. Beim Pfeil wurde mit der Eugenolbehandlung begonnen.

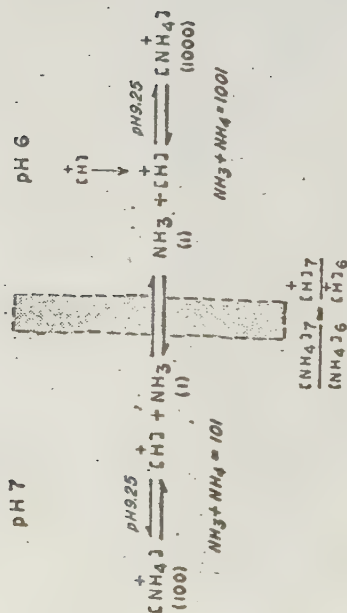


Abb. 91 (nach PRICE et al., 1970). Die unterschiedliche Dissoziation von Ammoniak in einem durch eine semipermeable Membran (Zellmembranmodell) getrennten System unterschiedlicher pH-Stärke auf beiden Seiten der Membran. Bei gleicher Ammoniakkonzentration auf beiden Seiten, so erfolgt eine Erhöhung der NH_4^+ -Konzentration in Abhängigkeit von der Wasserstoffionkonzentration. pH 9,25 ist der pk für das $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ -System.

dringen können, so kann also eine Abscheidung des Ammoniak aus dem stärker basischen ins stärker saure Milieu erfolgen. Daß dieses hier im Beispiel erwähnte Verhältnis 10/1 bei 1 ph Unterschied nicht erreicht wird, liegt an der Tatsache, daß es sich beim Darm nicht um ein geschlossenes System handelt, sondern daß durch den Blutstrom der Ammoniak dauernd abtransportiert wird. Bei der isolierten Jejunumschlinge bei Hunden konnte gezeigt werden, daß bei einem mehr alkalischen ph von 7,1 von Ammoniumazetat eine wesentlich stärkere Absorption stattfindet als bei dem mehr saueren, dibasischen Ammoniumzitrat bei einem ph von 4,8 in wäßriger Lösung, auch wenn sich bis gegen Ende des Experiments der ph-Wert auf 7,2 stabilisiert hat. (Siehe hierzu die Meßergebnisse in Tab. LXIII).

12. Ammoniakdialyse im Colon von Hunden

Für weitere Versuche der Ammoniakdialyse im Colon von Hunden wurden 400 µg Ammoniakstickstoff/kg Körpergewicht kontinuierlich in einer Infusion intravenös gegeben. Als Dialysierflüssigkeit wurden im Colon verwendet entweder Impersollösung für Peritonealdialyse von der Firma Abott mit einem ph von 3,5 oder THAM^R mit einem ph von 10,3 (Trishydroxymethylaminomethan von der Firma Abott) gegeben oder schließlich eine Kochsalzlösung mit einem ph von 7,0 verwendet. Nach jeweils 30-minütiger Einwirkzeit wurde die Ammoniumkonzentration, die ins Dialysat hineindiffundiert war, bestimmt, sowie auch die arterielle Ammoniakkonzentration. Der Dialysiereffekt wurde zu erfassen gesucht durch den Bruch Ammoniakkonzentration in der Dialyseflüssigkeit/ Ammoniakkonzentration im arteriellen Blut. Diese Werte finden sich in Tab. LXIV.

Hund	% Absorption von Ammonium Zitrat	% Absorption von Ammonium Acetat	% Änderung*
P-61-9	60.4	88.9	47.2
P-62-9	53.4	86.6	62.0
P-63-9	57.8	86.8	50.2
P-66	74.0	89.2	20.5
P-68-9	44.7	83.0	88.0
P-69	74.0	98.0	32.0
P-70	73.8	88.0	19.2

* Mittlere Zunahme 45,6% ; $p < 0.001$.

Tab. LXIII (nach PRICE et al., 1970).
Die Wirkung intraluminaler pH-Änderung auf die
Dünndarmresorption bei Hunden.

physiolog. NaCl-Lösung				Impersol 3.5			
pH nach Dialyse		CR/A	pH nach Dialyse	CR/A			
7.05		0.58	4.2	0.79			
7.08		0.58	4.2	1.22			
7.05		0.57	4.3	0.77			
6.95		0.92	4.9	1.39			
7.12		0.74	4.4	0.91			
7.00		0.97	5.2	1.27			
Mittel	7.04	.73	4.5	1.06			
				CR = Colormessung (NH ₃ -Wert oder Dialyseflüssigkeit) A = anteilter NH ₃ -Wert CR/A (NaCl) / CR/A (Impersol) = 0,008			

physiolog. NaCl-Lösung				THAM	
pH nach Dialyse		CR/A	pH nach Dialyse	CR/A	
7.05		0.61	9.10	0.16	
7.05		0.95	9.10	0.28	
6.95		0.85	9.00	0.26	
6.95		1.06	9.00	0.29	
7.00		.87	9.05	0.25	
				$\frac{CR/A \text{ (physiolog. NaCl)}}{CR/A \text{ (THAM)}} = 0,002$	

Tab. LXIV (nach PRICE et al., 1970).
 Der NH₃-Transport im Hunden-
 colon bei verschiedenen Dialysen.

Die Werte zeigen eindeutig, daß Impersol mit dem ph 3,5 die besten Ammoniakdialyseergebnisse hat, während sie bei THAM^R am schlechtesten sind.

13. Ammoniakentgiftung durch Colondialyse beim Menschen

Auch am menschlichen Colon ließ sich durch Impersol bei einem ph von 5,1 eine enorme Vergrößerung der Dialysierwirkung von Ammoniak im Vergleich zu einer neutralen Kochsalzlösung erreichen. Zwei klinische Beispiele finden sich in Tab. LXV.

Bei einem dritten Patienten, der semikomatös war, kam es nach der saueren Dialyse mit Impersol im Colon zu einer entscheidenden klinischen Verbesserung mit Bewußtseinsklarheit und damit zu einem Rückgang seines schweren Durchgangssyndroms (reversible Enzephalopathie). Die Meßergebnisse stehen in Tab. LXVI.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Reinigung des Colon bei der symptomatischen Behandlung der durch porto-systemischen Shunt entstehenden Enzephalopathie durch metabolische Ammoniakvergiftung aus dem Darmreservoir einen vorzüglichen und schnellen Effekt haben kann. Der Ammoniak kann in wirkungsvoller Weise durch Colondialyse mit Impersol bei ph 3,5 dem Blut und damit auch dem Zentralnervensystem entzogen werden. Es werden 2-8 Liter Impersol-K pro die empfohlen (PRICE et al., 1970).

14. Möglichkeiten der ammoniakdialysierenden ph-Erniedrigung im Colon

Die positive Wirkung der oralen Einnahme von

Fall	Anteriöres Blut		Colon-Dialy- sienflüssigkeit	
	NH ₃ (µg %)	pH	NH ₃ (µg %)	pH
Patient 1				
Ausgangswert (nach NaCl-Wäsche)	50	7.45	150	7.10
Intravenöse Infusion	NH ₄ Cl (0.2 mEq/min)			
NaCl (pH 7.0) 0.9%	100	7.45	150	7.10
Impersol (pH 5.1)	100	7.45	450	6.60
Patient 2				
Ausgangswert (nach 0.9% NaCl-Wäsche)	50	7.40	50	...
Impersol	50	7.35	210	...

Tab. LXV (nach PRICE et al., 1970). NH₃-Dialyse
am isolierten menschlichen Colon.

Fall	Arterielles Blut	Colon-Dialysat-Flüssigkeit
	NH ₃ (µg %)	pH NH ₃ (µg %)
Patient 3		
(Ausgangswert nach 99% NaCl-Wäsche)		
Impersol	72	7.43 100
		420

Tab. LXVI (nach PRICE et al., 1970). NH₃-Dialyse
am Colon mit Caecumstoma.

Laktulose bei der chronischen Behandlung der portosystemischen Enzephalopathie beruht auf der Tatsache, daß die Colonbakterien

dadurch ein saueres Milieu schaffen und eine milde Diarrhoe erzeugen. Es kommt also auch hier zu einer saueren Dialyse ins Colon, wobei Ammoniak ins Colonlumen, also wiederum zur saueren Seite hin, ausgeschieden wird. Die gleiche Wirkung entsteht bei oraler Einnahme einer großen Menge von Kulturen des *Lactobacillus acidophilus* durch dessen ph-erniedrigenden Effekt im Colon (PRICE et al., 1970, SHERLOCK 1967).

15. Bemerkungen zur Nahrungszufuhr präformierten Ammoniaks

Über die Bedeutung der alimentären Zufuhr präformierten Ammoniaks in der Nahrung gibt die Arbeit von LANGENDORF (1969) Aufschluß. Trotz einer gewissen Unsicherheit in der Analyse des Ammoniakgehaltes läßt sich sagen, daß die Kenntnis des wahren Ammoniakgehaltes der Lebensmittel nur einen begrenzten Wert hat, da die Zufuhr präformierten Ammoniaks mit der Nahrung in den Milligrammbereich fällt und ihm deshalb nur eine unbedeutende Rolle bei der Darmresorption des täglich dort entstehenden Ammoniaks zukommt. Der durchschnittliche Ammoniakgehalt pflanzlicher Gewebe liegt bei 0,1-0,2 mg/100g Frischgewicht. In saueren Pflanzen befindet sich mehr Ammoniak, z.B. im Spinat mit 1,05 - 2,65 mg/100 g Frischgewicht. Weitere Werte sind bei Spargel 9,2, Blumenkohl 40, Pilzen 10-132, Kartoffel 8-12, Traubensäfte 15-22 sowie für verschiedene Weine 1,2-4,5 mg/100 ml. Im frischen Fleisch kann man mit einem

Gehalt von 0,025 μg Ammoniakstickstoff/100 g Muskel rechnen, bei fortschreitender Zersetzung tritt der Ammoniak jedoch in größeren Mengen auf. Warmblüterfleisch ist bei einem Ammoniakgehalt von 1 mg/100g nicht mehr genußfähig. Bei Dorschfleisch nimmt man 12 mg/100g und bei Heringsfleisch 20 mg/100 g als Grenze der Genußfähigkeit an. Ein Ei, das beim Weichkochen bis zu 3,7 mg/100 g Ammoniakstickstoff enthält, ist noch brauchbar. In der Milch sind 42-420 μg $\text{NH}_3\text{-N}$ /100 ml. Der Käse enthält am meisten Ammoniak, sehr variabel von 90 mg/100 g (Harzer Käse in Reifung) bis hinauf zu 450 mg/100 g bei den verschiedenen Sorten.

IX. Kapitel

Zur Problematik der Methodik der Ammoniakbestimmung.

1. Bedeutung der Ammoniakbestimmung in Klinik und Praxis

Nach den bisherigen Ausführungen ist bei der Bedeutung des Blutammoniakwertes für die Diagnose der Stoffwechselsituation bezüglich der Beeinflussung der Ammoniakentgiftungsfähigkeit der Leber die routinemäßige Bestimmung des Ammoniakgehaltes im Blut sowohl in der Klinik als auch poliklinisch beim praktischen Arzt ein absolutes Erfordernis. Die Aufgabe dieser Abhandlung wird nicht zuletzt darin gesehen, eine wissenschaftliche Anleitung zum Interpretieren von Ammoniakwerten zu geben. Die Aussagekraft von einzelnen Ammoniakwerten unter Berücksichtigung anderer klinischer Daten und Beobachtungen ist, wie aus der bisher gezeigten und kritisch zusammengefaßten Literaturübersicht deutlich wurde, viel größer als bisher angenommen wurde. Diese Aussagekraft wird entscheidend erhöht bei Verlaufsmessungen oder Belastungsproben. Bei der Interpretation der Ammoniakwerte handelt es sich um ein nach pathophysiologischen Kriterien zu erstellendes Bezugssystem von ähnlicher Schwierigkeit wie vergleichsweise das EKG. Bei den zugrunde liegenden komplizierten Stoffwechselgeschehnissen, die bereits erörtert worden sind, ist es nicht länger möglich, sich durch eine Wunschvorstellung mit Forderung des monolithischen, einfachen Normalwertes mit seiner Abweichung davon im pathologischen Fall der Möglichkeit einer flexiblen und pathophysiologisch richtigen Interpretationsbreite der gewonnenen Ammoniakwerte unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation und anderer klinischer

Daten zu begeben. Diese Forderung mußte diesem Kapitel vorangestellt werden, um zu zeigen, daß für die klinische Praxis der Imperativ gilt, die Blutammoniakbestimmung ähnlich routinemäßig einzuführen wie die Senkungsreaktion und sich nicht von der Problematik der Methodik der Ammoniakbestimmung im einzelnen davon abhalten zu lassen.

2. Prinzip der Ammoniakbestimmungen

Die seit Beginn dieses Jahrhunderts entwickelten, immer wieder leicht modifizierten Verfahren der Ammoniumbestimmung gehen teils davon aus, daß vor der eigentlichen Ammoniumbestimmung eine quantitative Isolierung des Ammoniaks erfolgt oder aber eine direkte Bestimmung am Gewebs- oder Blutextrakt nach Enteiweißung geschieht. Die Messung des Ammoniumgehaltes erfolgt dann titrimetrisch, photometrisch unter Zuhilfenahme von Nessler's Reagenz, Phenolhypochlorit, Hypobromit-Phenosafranin oder auf enzymatischem Wege. All diesen Methoden haften mehr oder weniger starke Fehlerquellen an. Sowohl bei der Austreibung von Ammoniak aus dem biologischen Medium durch Ammoniumdiffusion, -aeration oder -destillation im alkalischen Milieu wird wahrscheinlich besonders aus dem Glutamin, das in hoher Konzentration im Plasma enthalten ist, Ammoniak abgespalten, als auch durch die der direkten Bestimmung vorausgehende Enteiweißung meist mit Perchlorsäure oder Trichloressigsäure im stark saueren Milieu, wobei durch NH_3 -Abspaltung auch hier wieder aus dem Glutamin, aber auch aus anderen Substanzen ein höherer Ammoniakspiegel vorgetäuscht wird (GEROK et al., 1968, PRYTZ et al., 1970, VORMITTAG et al., 1966).

3. Veränderung des Blutammoniaks in Proben bei Raumtemperatur und Eisbad

Eines der Hauptprobleme bei der Bestimmung des Ammoniaks ist die Verhinderung der Bildung von Ammoniak im Blut nach Entnahme der Probe. Bei Benützung einer Modifikation der Conwayschen Diffusionstechnik konnten MERCHANT et al. (1960) keine Veränderung der Blutammoniakkonzentration während der ersten 90 Sekunden nach der Venenpunktur messen. Die Ergebnisse bei 5 gesunden Freiwilligen und einem Leberkranken, der die höchsten Werte hatte, finden sich in Abb. 92. Bei Aufbewahrung von venösen Blutproben von freiwilligen Versuchspersonen bei Raumtemperatur und im Eisbad konnte eine Steigerung des Ammoniakgehaltes nach 6 Stunden auf ungefähr das doppelte und nach 24 Stunden auf ungefähr das 6-fache nicht verhindert werde, wie Abb. 93 zeigt. Wenn jedoch die Blutproben in einem Alkoholbad mit festem Kohlendioxyd schnell gefroren und in diesem gefrorenen Zustand in einem elektrischen Gefrierapparat gehalten wurden, so zeigen die eine Minute vor der Untersuchung aufgetauten Proben auch nach 24-stündiger Lagerung nur geringfügige Änderung des Ammoniakgehaltes, wie aus Abb. 94 hervorgeht.

Bei der Betrachtung der Einzelwerte wird jedoch klar, daß eine leichte Steigerung des Ammoniakgehaltes auch bei den gefrorenen Proben erfolgt ist. Der Durchschnittswert des Ammoniakgehaltes lag nach 10 Minuten bei $59 \mu\text{g NH}_3\text{-N}/100 \text{ ml}$, während er nach 24 Stunden bei 71 lag. In der gleichen Zeit war der durchschnittliche Ammoniakgehalt im Blut bei Aufbewahrung in Raumtemperatur auf $371 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Ammoniakstickstoff gestiegen. Siehe dazu Tabelle LXVII. Die Temperatur der gefrorenen Proben ist nicht angegeben.

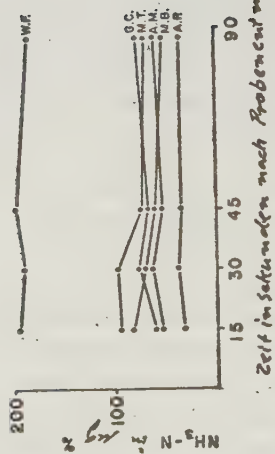


Abb. 92 (nach MERCHANT et al., 1960).
Blutammoniakstickstoffkonzentrationen während
der ersten 90 Sekunden nach Venenblutentnahme.

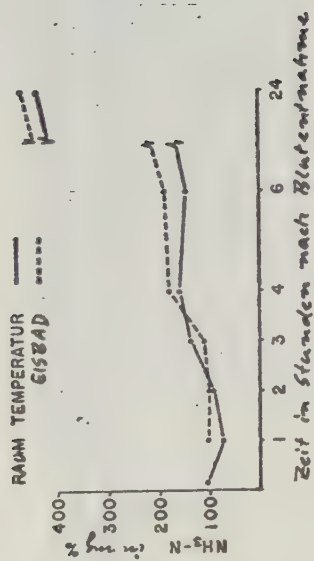


Abb. 93 (nach MERCHANT et al., 1960).
 Blutammoniakstickstoffkonzentrationen zu unterschiedlichen Zeiten nach Blutentnahme bei Raumtemperatur und im Eisbad.

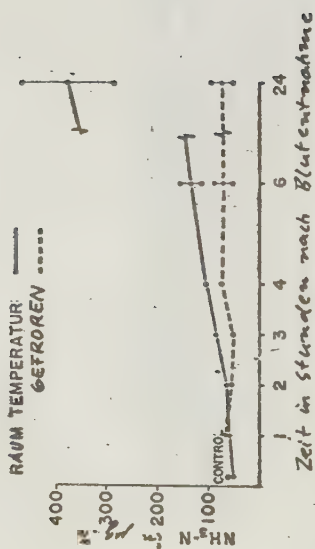


Abb. 94 (nach MERCHANT et al., 1960).
Durchschnittliche NH_3 -N-Konzentration bei 10
gesunden Versuchspersonen nach verschiedenen
Zeitintervallen nach Blutentnahme bei Raumtemperatur und
im gefrorenen Zustand. Bei 6 und 24 Stunden vertikal die
Standardabweichung.

4. Veränderung der Ammoniakproben beim Frieren

ORLOFF et al. (1964) kamen unter Verwendung von einer leichten Modifikation der Conwayschen Mikrodiffusionsmethode beim Einfrieren von Hundeblood bei einer Temperatur zwischen minus 50 und minus 70 Grad Celsius zu einem ähnlichen Ergebnis. Auch hier änderte sich der Blutammoniakgehalt der Proben innerhalb von 24 Stunden nur relativ geringfügig. Danach tritt aber doch auch bei den gefrorenen Blutproben eine außerordentliche Steigerung des Blutammoniakgehaltes ein, wie Abb. 95 mit den Ergebnissen aus 22 Hundebloodproben deutlich macht. Nach den Meßergebnissen von LOWE (1968), die unter Zuhilfenahme der Seligsonschen Mikrodiffusionsmethode gewonnen wurden, scheint es sogar möglich zu sein, daß Blut nach Heparinisierung in einem Gefrierschrank bei minus 20-25 Grad Celsius 8 Tage ohne wesentliche Veränderung des Blutammoniakspiegels aufbewahrt werden kann. Siehe dazu die Werte von Tabelle LXVIII.

5. Enzymbedingte Steigerung des Ammoniak- spiegels in menschlichen Blutproben

Nach den Untersuchungen von PRYTZ et al. (1970) wird deutlich, daß die Ammoniakbildung im menschlichen Blut enzymabhängig sein muß und aus auch bei verschiedenem Butammoniakgehalt gleichermaßen vorhandenen Substanzen durch Ammoniakabspaltung entstehen muß. Als Beweis dafür können die Werte von Abb. 96 angesehen werden, wo auch noch nach 7-tägigem Stehen der Blutproben bei 4 Grad Celsius der Ammoniakgehalt

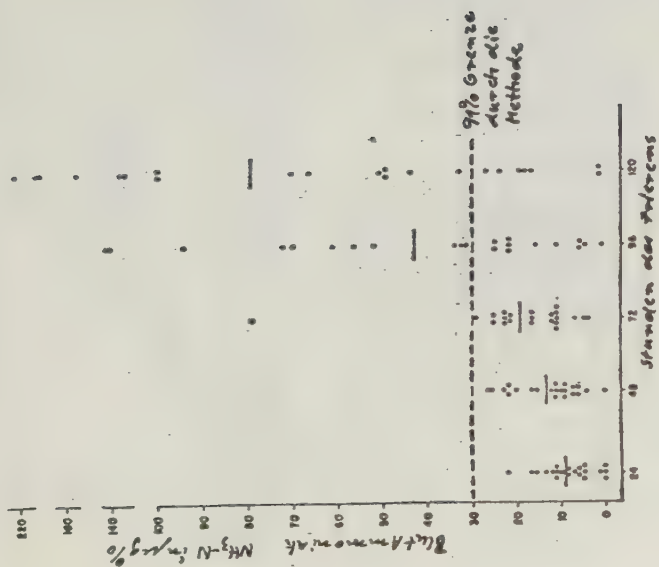


Abb. 95 (nach ORLOFF et al., 1964).
Der Effekt von Einfrieren auf die Ammoniakbildung
bei Blutproben von 22 Hunden.

Patient	Minuten		Tage									
	0	100	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
L.R.	53	44	33	00	--	--	00	00	00	71	04	
J.Z.	102	149	--	--	130	140	138	187	158	108		
A.O.	60	00	55	04	77	75	--	--	--	04	05	
L.W.	00	00	72	05	--	--	07	110	130	103		
C.S.	60	72	70	--	--	78	75	78	75	79		
A.J.	93	05	--	--	90	83	100	83	93	95		
A.P.	55	00	88	05	83	00	--	--	91	96		
A.O.	80	80	73	75	--	--	88	79	78	84		
R.K.	102	102	--	--	107	110	107	111	108	106		
G.M.K.	88	80	93	--	--	113	07	110	105	105		

Tab. LXVIII (nach LOWE 1968). Blutammoniakspiegel bei gefrorenen Blutproben nach verschiedenen Zeitintervallen.

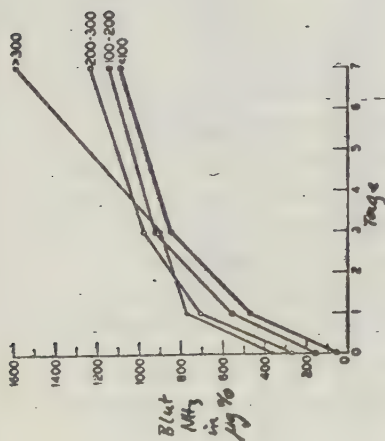


Abb. 96 (nach PRYTZ et al., 1970). NH_3 im menschlichen Blut, das bei 4 Grad Celsius aufbewahrt wird. Die Patienten wurden zu Beginn in vier Gruppen eingeteilt, je nach dem Ausgangswert an Blutammoniak von < 100 , 100-200, 200-300 und $> 300 \mu\text{g NH}_3\text{-N}$ im Blut.

der verschiedenen Proben im Prinzip dieselben Differenzen wie zu Anfang aufweist. Da ungeklärterweise die Steigerung des Ammoniakgehaltes bei Hundeblut nur auf ein Drittel derjenigen Werte beim Menschenblut nach 7 Tagen steigt, wie aus Tabelle ILXX hervorgeht, so wurde durch Aktivierung der Ammoniakbildung im Hundeblut durch geringfügige Zugabe von Menschenblut der Beweis erbracht, daß dem Geschehen enzymatische Ursachen zugrunde liegen. Dies zeigt Tab. LXX.

6. Blutammoniak in Abhängigkeit der Fibrinkonzentration

Daß der Entstehung von Ammoniak aus Fibrinogen eine erhebliche quantitative Bedeutung zukommt, zeigen die Untersuchungen von WENZEL et al. (1969) und die erhaltenen Werte in Tabelle LXXI.

7. Ammoniakgehalt im Plasma und in Erythrozyten

HUMOLLER et al. (1964) untersuchten die Verhältnisse des Ammoniakgehaltes in Plasma und in Erythrozyten. Sie benutzten dabei eine modifizierte Art der Seligson'schen Bestimmung. Die Bestimmung der Diffusionskurven für eine wäßrige Ammoniumstandardlösung, für Ganzblut und für Plasma, wie sie in Abb. 97 zu sehen sind, zeigt deutlich die methodische Unsicherheit bei der Festsetzung der Diffusionszeit, die hier 60 Min. betrug. Die erhaltenen Durchschnittswerte für Plasma lagen bei $41 \mu\text{g NH}_3\text{-N}/100 \text{ ml}$ und für Ganzblut bei 48. Die Rück-

	Blut	20 Stunden		3 Tage		1 Tage	
		pH NH ₄ /100 ml		entzogen			
36 Patienten	160 ± 103 ^{a)}	565 ± 188		917 ± 201		1181 ± 214	
17 Patienten	67 ± 29	489 ± 136		864 ± 151		1061 ± 133	
normale Hunde	65 ± 18	125 ± 54		189 ± 75		324 ± 131	

a) Mittelwerte und Standardabweichung
b) 14 Patienten der 36-Gruppe mit anfänglich geringeren Werten wie die Hundegruppe

Tab. ILXX (nach PRYTZ et al., 1970).
Vermehrung des Blutammoniaks in Proben beim Stehen-
lassen bei 4 Grad Celsius.

	Start	24 Stunden NH ₄ NH ₄ /100 ml Gesamtblut	48 h	5. Tage
Menschenblut, normal	43	412	640	875
Hundeblut, normal	61	92	120	170
5ml Hundeblut + 0,5 ml Humanblut	72	140	146	236
Humanblut, hoher NH ₄ -Wert am Anfang	172	...	3 Tage	5 Tage
Hundeblut	59	...	965	1055
5ml Hundeblut + 0,5 ml Humanblut	63	...	146	282
		...	202	430

Tab. LXX (nach PRYTZ et al., 1970). Ammoniakvermehrung im Hundeblut nach Zugabe von 0,1 seines Volumens an Menschenblut.

Fibrinogenkonzentration in mg/100 ml	Anzahl der untersuchten Plasmen	Mittelwerte der Ammoniakdifferenz Serum-Plasma in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	Max. Abweichung des Einzelwertes v. Mittel in $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
370-300	4	107,6	17,5
300-320	6	136,1	22,9
260-280	7	85,1	10,9
220-240	5	68,5	19,5
180-200	3	59,1	20,9

Tab. LXXI (nach WENZEL et al., 1969).
Vergleich des Fibrinogenspiegels in mg/100 ml Hitze-
fibrinogen mit dem Durchschnittswert der Ammoniakdifferenz
Serum-Plasma ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

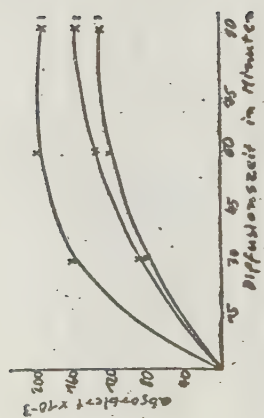


Abb. 97 (nach HUMOLLER et al., 1964). Diffusionsrate von Ammoniak aus einer wäßrigen Ammoniakstandardlösung (1), aus Ganzblut (2) und aus Plasma (3). Jeder Punkt ein Mittelwert aus drei Bestimmungen.

gewinnungsgenauigkeit der Methode lag bei 90-105% des zugefügten Ammoniaks. Zur Korrektur der Ergebnisse, die durch unterschiedlichen Wassergehalt von Plasma und Erythrozyten verzerrt wurden, wurden der Wassergehalt des Plasmas und der Erythrozyten oryoskopisch bestimmt. Im Plasma lag er bei $89,8 \% \pm 3,1$ und bei Erythrozyten bei $61,5 \% \pm 4,3$. Die Meßergebnisse, die sich in Tabelle LXXII finden, zeigen, daß sich NH_3 auf der Seite des Systems anreichert, auf der sich die größere Wasserstoffionenkonzentration befindet. Dies gilt natürlich auch bei der alkalotischen Stoffwechselsituation zirrhotischer Patienten.

8. Verhältnis des Ammoniakgehaltes in Erythrozyten und Plasma

Das Verhältnis der Ammoniumionenkonzentrationen in dem untersuchten System Erythrozyten-Plasma scheint nach den vorliegenden Versuchs- und Meßergebnissen (HUMOLLER et al., 1964) direkt

gleich dem Wasserstoffionenverhältnis der beiden Medien zu sein: In den Erythrozyten befindet sich also etwa die zweifache Menge Ammoniaks als im Plasma. SELIGSON et al. (1957) kamen zu durchaus ähnlichen Ergebnissen über das Verhältnis des Ammoniakgehaltes in Erythrozyten und Plasma. Sie benutzen zur Ammoniakbestimmung eine Modifikation der Seligsonschen Methode. Durch mehrmaliges Bestimmen der Ammoniakkonzentration nach jeweils einer bestimmten Zeiteinheit wurde der Ausgangswert bei Venenpunktion zurückextrapoliert; die Werte hierzu finden sich in Tabelle LXXIII. Bei direkter Messung des Ammoniakgehaltes war die Streubreite des Erythrozyten-Plasma-Ammoniakverhältnisses wesentlich geringer und lag zwischen 2,5 und 3,1. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle LXXIV zu finden.

Hämato-krit		NH ₃ µg %		B. Blutzelle p. Plasmaz	
%	Plasma	Zelle Blut	Unter- schied	Rate	(NH ₃) ₂ (H ₂) ₂
Normale Personen					
42 (40-50)	7378 (7330- 7448)	7143 (7100- 7200)	235 (0.180- 0.290)	43 (21-65)	92 (40-110)
					2.01 (1.0- 2.7)
					4.75 (1.6- 2.0)
Zirrhosepatienten					
43	7370	7119	251	48	93
41	7372	7082	290	41	75
42	7385	7100	285	52	104
33	7433	7158	275	62	104
44	7371	7101	270	57	86
45	7510	7191	319	60	117
45	7315	7080	235	38	85
35	7400	7170	230	55	117
48	7410	7140	270	28	34
40	7478	7184	294	218	402
40	7449	7175	274	163	333
41	7500	7270	230	100	220
					2.0 2.1

Tab. IXXII (nach HUMOLLER et al., 1964).

Der Ammoniakgehalt in Zellen und im Plasma bei gesunden Personen und bei Patienten mit Zirrhose.

Die Ammoniakwerte beziehen sich auf den Wassergehalt in Plasma und Erythrozyten. Bei den Normalpersonen sind nur die Durchschnittswerte mit Standardabweichungen angegeben. Zirrhotische Patienten befanden sich in unterschiedlichen Stadien ihrer Krankheit.

Patient	Vol. % Blutzellen	Ammoniak-Gehalt - $\mu\text{g}/\text{ml}$			
		Ganz- Blut	Plasma (P)	Erythro- zyt (E)	$\frac{E}{P}$
K. J.	43.5	0.98	0.49	1.41	2.9
D. R.	47.9	0.04	0.48	1.47	3.1
G. McD.	45	0.78	0.44	1.20	2.7
C. O.	43	0.64	0.51	1.28	2.5

Tab. LXXIII (nach SELIGSON et al., 1957). NH_3 -Gehalt im Ganzblut, Plasma und Erythrozyten bei direkter Messung.

NH_3 -Gehalt $\mu\text{g/ml}$	Ganz- Blut	Plasma (p)	Erythro- zyten (E)	$\frac{E}{p}$
Mittelwert	1.37	0.78	2.20	2.81
Standardabw.	0.26	0.17	0.11	0.58
Grenzen	0.75-1.96	0.56-1.23	0.90-3.31	1.00-4.71

Tab. LXXIV (nach SELIGSON et al., 1957). NH_3 -Gehalt bei 29 Patienten ohne Leberkrankheit durch Berechnung des Erythrozytenammoniakgehaltes aus den Messungen bei Ganzblut und im Plasma und dem Verhältnis Erythrozyten/Plasma.

9. Gewebeammoniakbestimmung mit Hilfe der
Glutaminsäuredehydrogenasereaktion

REICHELT et al. (1964) benutzten zur Bestimmung von Ammoniak in biologischen Materialien die Glutaminsäuredehydrogenasereaktion. Bei einem Überschuß von alpha-keto-Glutarat, NADH und L-Glutaminsäuredehydrogenase wird der in Lösung befindliche Ammoniak quantitativ zu Glutamat umgewandelt. Die dabei stattfindende Oxydation von NADH zu NAD^+ ist meßbar durch eine Abnahme der optischen Dichte bei 340 nm. Wie Tabelle LXXV zeigt, lag der Durchschnittsgehalt an Ammoniak im frischen Hirngewebe bei $0,357 \mu\text{mol/g}$, wobei die Tiere bei minus 90 Grad Celsius gefroren waren (unter Verwendung von 50 mg/kg intraperitoneal Nembutalanaesthesia). Der NH_3 -Gehalt der Niere ist eindeutig am größten mit durchschnittlich 1,89 Mikromol Ammoniak per Gramm frischen Gewebes. Die Gewebeteilchen wurden direkt in tiefgekühltes Äthanol gebracht. Die Tab. LXXVI zeigt jedoch, welche außerordentlich großen Schwankungen verschieden tiefer Kühlung vorliegen. Der durchschnittliche Ammoniakgehalt des Gehirns war bereits bei minus 40 Grad Celsius um 50 % erhöht gegenüber dem Wert bei minus 90 Grad.

10. Ammoniakwiedergewinnungsrate in Abhängigkeit von der Diffusionszeit

VORMITTAG et al. (1966) geben eine Methode zur Bestimmung des Blutammoniakspiegels an. Sie stützt sich auf das Prinzip der Mikrodifffusion nach Conway, wobei der Ammoniak dann aber in verdünnter Säure aufgefangen wird. Dadurch bleibt die Ammoniaklösung in sauerem

Tiere	$\mu\text{mol NH}_3/\text{g Fischegewebe}$		
	Gehirn	Niere	Leber
A	0.250	1.83	0.63
B	0.416	1.60	1.26
C	0.443	1.94	0.995
D	0.280	2.10	1.40
Mittelwert	0.357	1.89	1.12

Tab. LXXV (nach REICHELT et al., 1964). NH_3 -Gehalt in Gehirn, Leber und Niere der Maus.
Mäuse erhielten Nembutalanästhesie.

Maus	Tempera- tur des Äthanol	mmol NH ₃ / g Gewicht	
		Messwert	Durchschnitt
A	-40°	0.665	0.669
B	-40°	0.756	
C	-40°	0.630	
D	-40°	0.625	
E	-90°	0.460	0.427
F	-90°	0.120	
G	-90°	0.500	

Tab. LXXVI (nach REICHELT et al., 1964).
 Der NH₃-Gehalt im Mäusegehirn, das auf minus 40
 und minus 90 Grad Celsius gefroren wurde.
 Die Äthernarkose bei den Mäusen A und B scheint
 das Ergebnis nicht zu beeinflussen.

Milieu und Aufbewahrung im Kühlschrank längere Zeit unverändert, sodaß die eigentliche Ammoniakbestimmung zu einem dem Laboratorium genehmen Zeitpunkt innerhalb von 24 Stunden vorgenommen werden kann. Die Ammoniakkonzentration wurde kolorimetrisch mit Hilfe der leicht modifizierten Berthelot-Reaktion bestimmt. Die Methode weist jedoch eine ziemliche Ungenauigkeit auf, was sich im relativ hohen Mittelwert der bei 12 ruhenden Patienten ohne Lebererkrankung gefundenen arteriellen Blutwerte ausdrückt, die bei $61 \pm 10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und im venösen Blut bei $73 \pm 13 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ $\text{NH}_3\text{-N}$ lagen. Außer der unabwiegend geschehenden Freisetzung von Ammoniak aus Glutamin und anderen Substanzen im Blut bei Hinzugeben von Alkali zeigt sich das Ungenau der Methode auch in der Unsicherheit beim Fixieren einer Diffusionszeit. Wie sich Diffusionszeit und Wiedergewinnungsrate von zugefügtem Ammoniak verhalten zeigt die Kurve in Abb. 98. Die Wiedergewinnung von Ammoniak aus Standardlösungen betrug nach 20-minütiger Diffusionszeit $75 \% \pm 5 \%$ Standardabweichung und nach 40 Minuten $85 \pm 2,3 \%$.

Die Recovery-(Wiedergewinnungs-)Rate ist also nur sehr mittelmäßig und deshalb die Methode nur bedingt zu empfehlen.

11. Präzipitation der Proteine im Blut durch Trichloressigsäure

BALLOT et al. (1965) erreichten genauere Wiedergewinnungsergebnisse mit einer Diffusionsmethode und kolorimetrischer Determination von NH_3 -Stickstoff mit Hilfe der Rubazon-Säure-Reaktion nach vorheriger Präzipitation des Proteins im Blut durch Trichloressigsäure. Siehe dazu Tab. LXXVII.

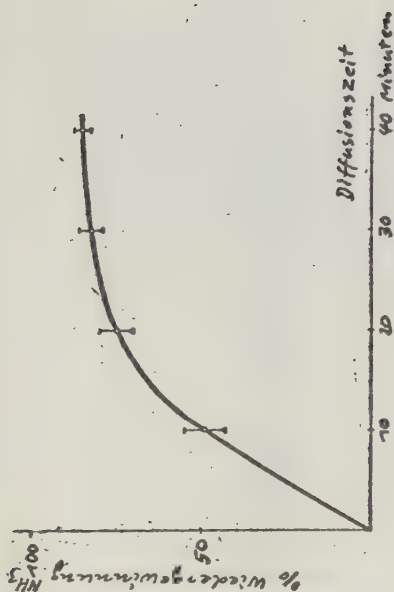


Abb. 98 (nach VORMITTAG et al., 1966).
 Die Wiedergewinnungsrate von Ammoniak aus einer
 Standardkonzentration von $100 \mu\text{g NH}_3\text{-N}/100 \text{ ml}$ bei
 steigender Diffusionszeit.
 Senkrecht die Standardabweichung bei je 10 Einzel-
 Bestimmungen.

Person	$\mu\text{g NH}_3\text{-N/}$ ml Blut	Mefwert. $\mu\text{g NH}_3\text{-N per}$ ml "Zugabe"	Berechnet $\mu\text{g NH}_3\text{-N per}$ ml "Zugabe"	% Recovery (Wieder- gewinnung)
1	0.48	0.80	0.80	100
2	0.67	0.89	0.87	102
3	0.61	0.82	0.82	100
4	0.71	0.88	0.89	99
5	0.47	0.87	0.77	113
6	0.41	0.81	0.77	105
7	1.04	1.19	1.06	112
8	0.50	0.92	0.83	111
9	0.50	0.84	0.76	111
10	0.53	0.96	0.84	114
11	1.52	1.35	1.29	105
12	0.33	0.78	0.71	110
13	1.80	1.47	1.43	103
14	0.66	0.92	0.86	107

Tab. LXXVII (nach BALLOT et al., 1965). Die Wiedergewinnung von zugefügtem Ammoniak. Näheres im Text.

Die durchschnittliche Wiedergewinnungsrate lag bei $107 \pm 5,3 \%$. Daß die Methode genauer als die vorher beschriebene ist, zeigt sich auch daran, daß kein Unterschied in der Wiedergewinnung bei verschiedenen langer Diffusionszeit von einer oder zwei Stunden in nennenswerte Größe gefunden wurde. Bei 20 fastenden Versuchspersonen im Alter von 25-76 Jahren ergaben sich venöse Blutammoniakwerte von 0,30-0,80 $\mu\text{g NH}_3\text{-N/ml Blut}$ mit einem Mittelwert von 0,53 $\mu\text{g NH}_3\text{-N/ml Blut}$ ($= 53 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) bei einer Standardabweichung von 12,5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

12. Haltbarkeit der Blutproben nach Präzipitation mit Quecksilberchlorid-Bleiazetat

GANGOLLI et al. (1966) präzipitierten Proteine und andere organische stickstoffliefernde Substanzen im Blut durch Zugabe einer Quecksilberchlorid-Bleiazetatlösung, die auf einen ph-Wert von 4,1-4,2 gepuffert war. Der Vorteil dieser Methode ist, daß das Blutfiltrat wenigstens eine Woche und das präzipitierte Blutgemisch für 48 Stunden ohne Veränderung des Ammoniakgehalts gelagert werden kann. Der Ammoniak wird dann titimetrisch oder kolorimetrisch nach Aeration in eine Standard-säurelösung bestimmt. Die Werte des Blutammoniaks bei 12 gesunden Laboratoriumsarbeitern variierten von 0,33 $\mu\text{g NH}_3\text{-N/ml}$ bis 0,52; dies zeigt Tab. LXXVIII. Bei dieser Methode besteht kein Problem mit der Diffusionszeit, da nach 30 Minuten der Endwert erreicht ist, der nicht mehr steigt. Dies zeigt Abb. 99. Nachdem eine bekannte Menge von Ammoniak in Form des Ammoniumsulfats der präzipitierenden Lösung zugefügt worden war, konnte gezeigt werden, daß man Wiedergewinnungswerte des zuge-

Ammoniak-N $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ im Blut bei 72 Stunden		
0.40	0.35	0.36
0.46	0.51	0.38
0.44	0.46	0.33
		0.52

Tab. LXXVIII (nach GANGOLLI et al., 1966).
Blutammoniakbestimmung bei 12 normalen Personen
mit Bleiazetat-Quecksilberchlorid-Filtraten.

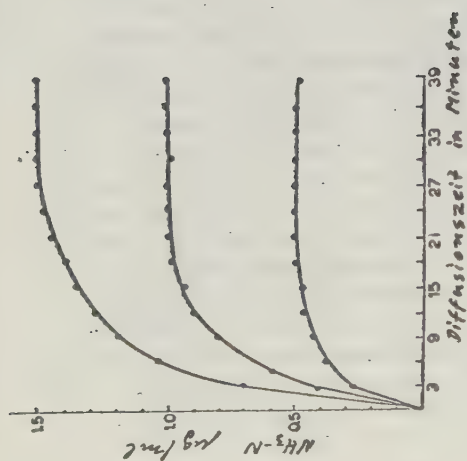


Abb. 99 (nach GANGOLLI et al., 1966).
Die Ergebnisse der Diffusion von Ammoniak
aus Quecksilberchlorid-Bleiazetat-Präzipi-
tationslösungen, die 0,5, 1,0 und 1,5 µg NH₃-N
per ml enthielten.

fürhten Ammoniaks von 95,0-102,0 % erhält. Siehe Tabelle ILXXX.

Der Hauptvorteil der Methode dürfte in der langen Haltbarkeit der Untersuchungsproben liegen. Während sich der Ammoniakgehalt bei nicht-präzipitiertem Blut innerhalb etwa 15 Minuten verdreifacht und auch dann noch langsam ansteigt, wie Abb. 100 zeigt, so bleiben die Werte der Ammoniakkonzentrationen im Blutfiltrat und auch im Blut, denen beiden eine präzipitierende Lösung von Quecksilberchlorid-Bleiazetat zugesetzt worden war, eine Woche respektive 48 Stunden unverändert. Siehe dazu Tabelle LXXX.

13. Ein für eine kleinere Anzahl von Blutplasmabestimmungen geeignetes Ionenaustauschverfahren

MILLER et al. (1963) beschreiben eine Ionenaustauschmethode, die einfach zu handhaben ist und für Krankenhauslaboratorien mit einer kleineren Anzahl von Plasmaammoniakbestimmungen geeignet ist. Das Plasma-Ammoniak wird durch einen Kationenaustauscher (Resin)¹ im Austausch mit Na- und K-Ionen isoliert. Dieses NH_3 wird in einer Lösung von Natriumhydroxyd eluiert. Das Eluat reagiert dann mit Natriumphenolat in Anwesenheit von Hypochlorit und ergibt einen tiefblauen Komplex mit einer maximalen Absorption bei 640 nm. Die angegebenen Wiedergewinnungswerte sind gut. Sie liegen zwischen 97,3 und 100,3 % des zugefügten Ammoniaks. Der durchschnittliche Wiedergewinnungswert liegt bei 98,5 % mit einer Standardabweichung von $\pm 1,8$ %. Bei 17 weiblichen und 7 männlichen gesunden Laboratoriumsarbeitern im Alter von 19-50 Jahren, die frei vom

1) Kunstharz

NH ₃ -N µg per ml Blut zugegeben	NH ₃ -N µg per ml Blut Probe Nr.			Prozentsatz des Wiedergewonnenen NH ₃ -N, Probe Nr.		
	1	2	3	1	2	3
0	0.400	0.521	0.461	—	—	—
0.20	0.590	0.720	0.650	95.0%	99.9%	95.0%
0.50	0.900	0.910	0.960	100.0%	98.6%	100.0%
1.0	1.39	1.48	1.48	99.5%	97.5%	101.5%

Tab. ILXXX (nach GANGOLLI et al., 1966).

Die Wiedergewinnung (recovery) von NH₃-N aus Blutproben, denen Ammoniumsulfat zugegeben wurde. (Quecksilberchlorid-Bleiazetat-Präzipitation).

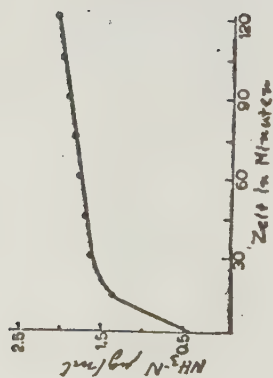


Abb. 100 (nach GANGOLLI et al., 1966) NH_3 -Vermehrung im nicht präzipitierten Blut beim Stehen.

Zeit (Stunden)	$\mu\text{g NH}_3\text{-N per ml Blut}$			Blut. (Gelbe mit Präzipitat)		
	Blutfiltrat			I		
	1	2	3	1	2	3
0 h	0.420	0.511	0.461			
1 h	0.420	0.511	0.459	0.420	0.511	0.461
1 h	0.420	0.511	0.461	0.420	0.510	0.461
2 h	0.418	0.510	0.461	0.420	0.510	0.459
24 h	0.422	0.511	0.461	0.421	0.521	0.459
48 h	0.421	0.512	0.461	0.421	0.519	0.459
1 Woche	0.420	0.513	0.461	—	N.D.	—

Tab. LXXX (nach GANGOLLI et al., 1966).
 Konstanz der NH_3 -Spiegel im Blutfiltrat und Ganzblut
 nach Zugabe einer präzipitierenden Lösung von
 Quecksilberchlorid-Bleiazetat.

Verdacht auf Leberkrankheit waren, wurden Werte von 18-48 $\mu\text{g}/100 \text{ ml NH}_3\text{-N}$ gewonnen. Der Mittelwert war $33 \pm 9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

14. Ammoniumionenaustauschverfahren mit sehr hoher Ammoniakwiedergewinnungsrate

FENTON (1962) beschreibt ein ähnliches Ammoniumionenaustauschverfahren aus heparinisiertem Plasma bei neutralem pH unter eisgekühlten Bedingungen, wobei zur spektrophotometrischen Bestimmung die sensitive Indophenol-Blau-Reaktion benutzt wurde. Die Normalwerte bei 35 Bestimmungen des Plasmaammoniakgehalts bei 30 gesunden Personen ergab einen Mittelwert von $16,2 \mu\text{g NH}_3\text{-N}/100 \text{ ml}$ mit einem niedrigsten Wert von 3 und einem oberen höchsten Wert von 27,5. Die Ammoniumwiedergewinnungsversuche zeigen einen sehr hohen Grad an Genauigkeit, wie aus Tab.LXXXI ersichtlich ist. Der Vorteil der Ionenaustauschmethoden liegt darin, daß sie den durch Alkalinisierung bei den Diffusionsmethoden auftretenden Fehler infolge alkalischer Hydrolyse vermeiden.

15. Bestimmung des Blutammoniakgehaltes mit Hilfe der Glutaminsäuredehydrogenase

Ähnliche methodische Vorteile bietet die von MONDZAC et al. (1965) beschriebene enzymatische Bestimmung des Ammoniakgehalts durch eine spektrophotometrische Messung unter Zuhilfenahme des Enzyms Glutaminsäuredehydrogenase. Bei Überschuß der Reagenzien verläuft

Patient	A Mittelwert von 2 Nitz-Bestimmungen am Anfang	B Ammoniak-N zugefügt ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	C Ammoniak-N erhalten ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	A + B Ammoniak-N erwartet ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	C - (A + B) Differenz ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
HW	26	25	53	51	+1
HW	26	25	48	51	-3
HW	26	25	50	51	-1
CF	17.5	25	39	42.5	-3.5
CF	17.5	25	48	42.5	+5.5
HW	26	50	80	76	+4
HW	26	50	88	76	+12
CF	17.5	50	66	67.5	-1.5
CF	17.5	50	78	67.5	+10.5
DJ	15	50	68	65	+3
CF	17.5	75	93	92.5	+0.5
CF	17.5	75	95	92.5	+2.5
DJ	15	75	88	90	-2
DJ	15	75	86	90	-4
DJ	15	75	85	90	-5
CF	17.5	100	122	117.5	+4.5
CF	17.5	100	125	117.5	+7.5
CF	20	100	135	120	+15
CF	20	100	123	120	+3
CF	20	100	120	120	0

Tab. LXXXI. Fortsetzung S. 304

Fortsetzung der Tab. LXXXI von S. 303:

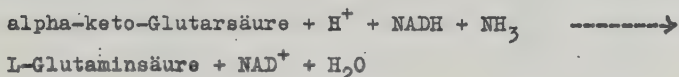
CF	20	200	224	220	+ 4
CF	20	200	221	220	+ 1
CF	20	200	216	220	- 4
BL	27.5	200	230	227.5	+ 2.5
BL	27.5	200	231	227.5	+ 3.5
BL	27.5	400	420	427.5	- 7.5
BL	27.5	400	432	427.5	+ 4.5
BL	27.5	400	432	427.5	+ 4.5
BL	27.5	400	440	427.5	+ 12.5

Standardabweichung C—A+B = 5.99 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Tab. LXXXI (nach FENTON 1962).

Wiedergewinnungsexperimente des im Text näher beschriebenen Ammoniumionenaustauschverfahrens.

die Reaktion mit Ammoniak fast quantitativ nach rechts nach folgender Reaktion:



Die Oxydation von NADH kann verfolgt werden durch die Abnahme der optischen Dichte bei 340 m μ . Wenn das Plasma bei 0 Grad Celsius gehalten wird, so verändern sich

die NH₃Werte innerhalb von 3 Stunden nur unwesentlich. (Siehe dazu Abb. 101). Der mit dieser Methode

gefundene Durchschnittswert von 49 ± 21 $\mu\text{g}/100$ ml NH₃-N bei 12 untersuchten gesunden Personen liegt aber doch noch ziemlich hoch.

16. Vergleich dreier prinzipiell verschiedener Methoden der Blutammoniakbestimmung

GEROK et al. (1968) verglichen 3 unterschiedliche Methoden der Ammoniakbestimmung miteinander. Zum ersten wurde eine direkte kolorimetrische Methode verwendet, wobei Eiweiß durch Trichloressigsäure gefällt und der Ammoniak dann mit Hilfe der Phenol-Hypochlorit-Farbreaktion quantitativ bestimmt wurde,

zum zweiten wurde die quantitative photometrische Bestimmung mit derselben Farbreaktion nach Elution der Ammoniumionen im eiweißfreien Ultrafiltrat des hämolysierten Blutes durch einen Kationenaustauscher und zum dritten die enzymatische Methode der Bildung von Glutamat aus Ammoniumionen

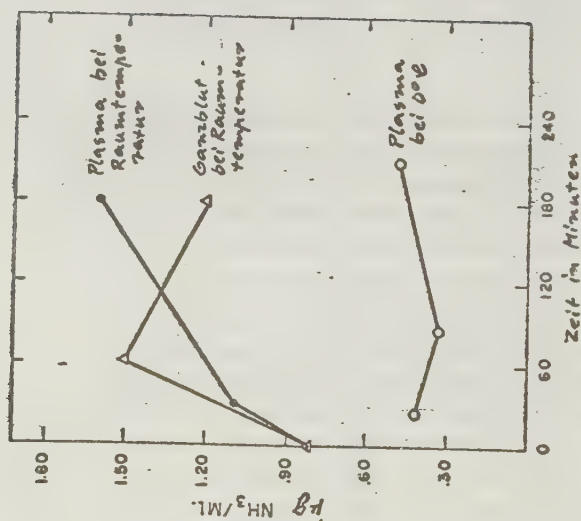


Abb. 101 (nach MONDZAC et al., 1965).
Der Temperatureinfluß bei der Lagerung von Blut und Plasma auf deren Ammoniakgehalt.

Patienten	Ammoniakkonzentration im Blut (Nol/ml) · 10 ⁻³		
	Direkto	Adsorptions-	Enzymatische
	colorimetrische	methode	Methode
	Methode		
Kno., D.	9,4	5,4	2,2
Fis., W.	11,8	5,0	8,5
Bro., L.	10,4	2,9	5,0
Hec., M.	9,2	4,7	4,7
Eck., F.	8,4	4,2	3,8
Schu., M.	4,4	1,5	3,4
Hoe., J.	14,3	3,7	5,6
Schi., A.	4,6	1,1	3,7
Rel., H.	7,4	2,5	3,6
Sub., B.	5,9	3,0	3,2

Tab. LXXXII (nach GEROK et al., 1968). NH₃-Werte im Blut bei 10 Kontrollpersonen mit normaler Leberfunktion. Die Werte der ersten Kolonne sind Mittelwerte aus 4 Bestimmungen, die der beiden anderen Kolonnen aus 2.

und Keto-Glutarat unter Messung des Extinktionsabfalls im Absorptionsmaximum des NADH benutzt.

Tabelle LXXXII zeigt, daß die direkte kolorimetrische Methode wesentlich größere Ammoniakkonzentrationen ergibt, wohl durch die nichtenzymatische infolge der Trichloressigsäure bedingte Abspaltung von Ammonium aus Säureamiden, Adenin oder Proteinen. Die Ultrafiltration des hämolysierten Blutes konnte hierbei nicht durchgeführt werden, da unbekannte Substanzen eine positive Phenol-Hypochlorit-Reaktion ergaben. Die Mittelwerte der Ionenadsorptionsmethode und der enzymatischen Methode liegen in vergleichbarer Größenordnung, nämlich bei $3,37 \pm 1,37$ respektive $4,35 \pm 1,73 \times 10^{-8}$ Mol Ammoniumionen/ml (mit Standardabweichung). Diese beiden zuletzt genannten Methoden sind also zur Bestimmung des Ammoniumgehaltes vorzuziehen.

X. Kapitel

Die Vergiftungen mit Ammoniak.

1'. Vorbemerkung zur Klinik der exogenen Ammoniakvergiftung

Da Ammoniak als Gas einen sehr stechenden Geruch hat, handelt es sich bei den bekannt gewordenen Vergiftungen meist um Unglücke in der Industrie, wo Ammoniak in kompromitiertem Zustand in Kühlanlagen aufbewahrt wird, oder um Selbstmordversuche. In der chemischen Industrie wird Ammoniak in wäßriger Lösung für mannigfache chemische Reaktionen verwendet, wodurch es bei Verwechslung zu Vergiftungen kommen kann. Weitere Vergiftungsfälle sind durch das Mischen von Haushaltsputzmitteln vorgekommen.

Da der NH_3 sich leicht in Wasser löst und durch die in kleinen Mengen gebildete NH_4OH eine deutliche alkalische Wirkung entfaltet, ist seine Giftwirkung die einer Base. Als Toleranzdosis bei längerem Kontakt (MAC) wird von MOESCHLIN (1964) 100 ppm angegeben, bei kürzerer Exposition 300-500 ppm; 5000-10000 ppm Ammoniak in der Atemluft sollen schon in kurzer Zeit tödlich wirken.

2. Exogene Ammoniakintoxikation und Leberfunktion

Leider sind bei den bisher beschriebenen Ammoniakvergiftungen keine Ammoniumkonzentrationsmessungen im Blut vorge-

nommen worden. Wie der Bericht über eine toxische Hepatose bei Ammoniakvergiftung von PILGERSTORFER (1963) zeigt, so kommt es wohl auch zu einer Systemwirkung der Ammoniakvergiftung. Dies läßt sich aber aus dem einen Fall eines 38-jährigen Patienten, der beim Auftauen einer Leitung in einer Linzer Großindustrie in ausströmenden Ammoniak gelangte, wobei er sogar Schutzhelm und -brillen anhatte, nicht schließen. Die Beschwerden des Patienten waren typisch mit Übelkeit, Schwindelgefühl und Hustenreiz sowie auch einer Hautreizung am rechten Arm. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich bronchitische Geräusche, und die Leber war 1,5 Querfinger unter der rechten Kurvatur tastbar, jedoch von normaler Konsistenz. Der Patient hatte außerdem mäßige Reizerscheinungen an den Schleimhäuten der oberen Luftwege und eine leichte Konjunktivitis. Die Serumtransaminasen waren erhöht, wobei GOT bei 93 Einheiten/ml (normal 10-40) und GPT bei 90 Einheiten/ml (normal 5-35) nach Wroblewski lag. Das Elektropherogramm zeigte eine geringe Erhöhung der Gammaglobuline. Unter Leberschonkost und Behandlung mit Leberschutzvitaminen kam es zum Rückgang der erhöhten Transaminasenaktivität, sodaß die Werte etwa 2 Monate nach dem Unfall wieder die obere Grenze der Norm erreichten, wie Abb. 102 zeigt. Der Bromthalein^R-Test (Bromsulphaleinprobe), der 5 und 18 Wochen nach dem Unglück durchgeführt wurde, zeigte, daß die Exkretionsleistung der Leber stark herabgesetzt war. Sie lag bei 55 respektive 65 %, wobei zu wissen ist, daß Werte über 10 % nach 60 Minuten des 1-3 Minuten nach Injektion des Farbstoffes mit 100% bestimmten Ausgangswertes der Blutkonzentration des Farbstoffes sicher pathologisch sind. Die 4 Monate nach dem Unglück gemessene leichte Erhöhung der Gammaglobuline auf 1,59 mg% im Elektropherogramm spricht für einen fibrösen Leberschaden. Der kausale Zusammenhang zwischen der exogenen

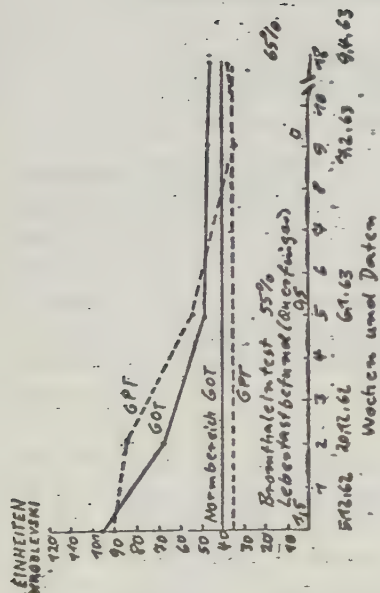


Abb. 102 (nach PILGERSTORFER 1963).
Die Leberwerte und klinischen Daten bei einem 38-jährigen Mann, der am 5.12. durch ausströmendes NH_3 -Gas vergiftet wurde. Bei Einlieferung ins Krankenhaus Leber 1,5 Querfinger unterhalb der rechten Kurvatur tastbar von normaler Konsistenz.

Ammoniakvergiftung und diesem fibrösen Leberschaden kann jedoch nicht als bewiesen gelten. Dagegen darf die Erhöhung der Serumtransaminasen wohl zumindest als Zeichen einer Exazerbation der evt. bereits vor dem Unglück beeinträchtigten Leberfunktion angesehen werden. Dieser Fall zeigt jedoch, wie wichtig es ist, genaue Fermentuntersuchungen und Ammoniakblutspiegelbestimmungen auch bei exogenen Ammoniakvergiftungen durchzuführen, wo das Hauptaugenmerk des Klinikers zunächst auf die durch die alkalische Wirkung hervorgerufenen Kolliquationsschäden gerichtet ist. Gegen das Zuschreiben der Leberschädigung ausschließlich der Ammoniakintoxikation in vorliegendem Fall spricht die bei Klinikaufnahme am Tage des Unglücks festgestellte Lebervergrößerung mit einem Tastbefund von 1,5 Querfinger unter dem rechten Rippenbogen.

Die lebensbedrohenden Auswirkungen der akuten exogenen Ammoniakvergiftung sind das Glottisödem und das Lungenödem; die ernstesten Sequelae sind Erblindung, chronische Bronchitiden bis hin zum Lungenemphysem und Ösophagusstrikturen. Dies ist in folgendem zu besprechen.

3. Ammoniakvergiftung im Haushalt durch Mischen von Ammoniak und Putzmitteln mit Natriumhypochlorit

FAIGEL (1964) berichtet von einer dreißigjährigen Hausfrau, die in ihren Ofen hineinkrabbelte und ihn mit einer Mixtur von Ammoniak und 5-iger Natriumhypochloritlösung reinigte. Innerhalb von Minuten fühlte sie sich schwach, übel und erbrach. Innerhalb von 3 Tagen verschwanden ihre Symptome allmählich unter

Behandlung durch ihren Hausarzt. Auch DUNN et al.

(1959) berichten von einem ähnlichen Fall. Eine 60-jährige Reinemachefrau mischte zwei Bodenreinigungsmittel, die Ammoniak und Hypochlorit enthielten. Dadurch wurde Ammoniakgas freigesetzt und die Frau bekam innerhalb einer halben Stunde ein brennendes Gefühl in den Konjunktiven und im Pharynx, verbunden mit unkontrollierbarem Husten und einem flushgeröteten Gesicht. Daraufhin folgten schwere Atemnot, Kopfschmerzen und Erbrechen für mehrere Stunden. Im Krankenhaus verschwanden diese Symptome innerhalb von 24 Stunden bei Sauerstoff- und Aerosoltherapie. Die Frau hatte seit einer Anzahl von Jahren Bronchiektasien gehabt. Kontrollröntgenbilder zeigten doch keine Veränderung. Drei Wochen nach dem Unfall konnte die Patientin wieder arbeiten.

4. Augenverätzung durch Salmiakgeistspritzer

MOESCHLIN (1964) warnt davor, bei Augenverätzungen durch Spritzer von Salmiaklösung (wässrige Ammoniaklösung) zu versuchen, die alkalische Wirkung durch Hinzugabe von Säuren zu neutralisieren, wie es ein für den Chemiker naheliegender Gedanke wäre. Es kann dadurch zu noch schwereren Schädigungen kommen. Die Behandlung besteht in sofortiger Ausspülung unter dem laufenden Wasserhahn für eine längere Zeit von etwa 20 Minuten. MC GUINNESS (1969) beschreibt einen Fall, wobei ein Patient während eines Juwelenraubüberfalles Ammoniak in die Augen bekam. Zwei Stunden nach dem Ereignis zeigte ein Auge Verlust des cornealen Epithels und eine konjunktivale Injektion. Das andere Auge war noch stärker betroffen und zeigte darüberhinaus Falten in der Membrana Descemeti. In den vorderen

Augenkammern war viel fibrinöses Exsudat. Die Pupillen waren ovalgeformt und die Linsen subkapsular opak. Die Linsenveränderungen wurden später ähnlich denen von Glaukomflecken. Der Augendruck war nie erhöht. Fünf Monate nach dem Unfall zeigte der Patient bandförmig korneale Degeneration in dem stärker betroffenen Auge und Heterochromie der Iris. Die Linsentrübungen hatten sich jedoch nicht verschlechtert.

5. Tod einer 25-jährigen unter 6 Ammoniakvergifteten

Die von SLOT 1938 und von CAPLIN 1941 gegebenen Berichte von Ammoniakgasverbrennungen und -vergiftungen durch Explosion einer Ammoniakgasleitung in einer Eisfabrik respektive durch das Zerbomben eines Rohres eines Ammoniakbehälters in einer Brauerei im Krieg haben auch für die heutige Medizin noch Bedeutung, da im Katastrophenfall die wünschenswerte Intensivtherapie, wie sie die moderne Medizin fordert, evt. nicht durchgeführt werden kann.

Von den sechs Patienten bei SLOT (1938) starb eine fünfundzwanzigjährige Frau einen Monat nach der Einlieferung ins Krankenhaus. Sie war mit schwerem Schock und Verbrennungen an beiden Armen, dem Nacken und einem Teil des Gesichtes eingeliefert worden. Sie erbrach auch Blut, Schleim und unverdaute Nahrung. Die Patientin konnte nicht schlucken und wurde deshalb rektal ernährt. Ihr Zustand verbesserte sich nur unbedeutend unter der Pflege; unter den Zeichen von Cheyne-Stokes-Atmung kam die Patientin schließlich ad mortem. Wichtige Befunde bei der Autopsie waren

außer den Verbrennungen Ödem in Larynx und Trachea mit mukopurulenter Inflammation, hämorrhagische Bronchitis mit kleinen epithelialen Ulcera in den Bronchien. Die Lungen zeigten generalisierte Bronchopneumonie und Ödem. Die Leber war verfettet, die Nebennieren normal, die Nieren zeigten Nephritis mit starkem Blutandrang, an der Rückseite des Herzens im Sulcus coronarius und am linken Ventrikel gab es eine Anzahl von Petechien. Die übrigen 5 Patienten, die alle im Schock mit kleineren Verbrennungen eingeliefert worden waren, machten gut Fortschritte in der somatischen Heilung.

6. Psychiatrische Symptomatik bei exogenen Ammoniakvergiftungen

Auffallend ist jedoch die ausgeprägte psychiatrische Symptomatik bei dreien dieser Patienten im Alter von 23, 21 und 36 Jahren, die im ersten Fall aus allgemeiner Nervosität bis hin zu einem Delirium mit Selbstbedrohung durch ein Messer führte; im zweiten Fall entwickelte sich eine typisch psychisch bedingte Migräne mit Hemikranie und im dritten Fall bestanden ausgeprägte Angstsymptome und Insomnie. Bei allen drei Patienten lag eine Kolliquationsbronchitis vor. Die durch die exzellente Beobachtungsgabe SLOTs beschriebene psychiatrische Symptomatik, darf, da sie in dieser Häufung auftrat, als Zeichen eines leichten psychischen Durchgangssyndromes angesehen werden, wobei zur Erklärung die bereits früher diskutierte Ammoniakspiegelerhöhung bei Bronchitiden herangezogen werden könnte. Die Tatsache, daß in den folgenden Schilderungen sich ähnliche Beobachtungen über die psychiatrische Auffälligkeit von Patienten mit Ammoniakvergiftung nicht

finden, spricht nicht gegen diese Deutung. Noch ernste Zeichen eines Durchgangssyndroms wie Denkverlangsamung werden im allgemeinen an somatischen Kliniken teils nicht erkannt teils auch nicht für notierenswert gehalten, da die somatische Heilung im Blickpunkt des Interesses steht.

7. Einteilung nach dem klinischen Schweregrad in drei Gruppen bei 47-Ammoniakvergifteten

CAPLIN (1941) beschreibt die medizinischen Folgen einer Ammoniakgasvergiftung durch Kriegseinwirkung. Von den 75 betroffenen Fällen konnten jedoch nur die Krankengeschichten von 47 ausgewertet werden, da ein Teil der Patienten sehr schnell in kleinere Pflegeeinheiten verlegt wurde. Nach dem klinischen Bild konnten die Patienten in eine Gruppe mit milden, in eine mit mittelschweren und in eine mit schweren Vergiftungserscheinungen eingeteilt werden. Die Patienten der letzten Gruppe befanden sich am nächsten der Unfallstelle und konnten auf Grund verschiedener Ursachen diese am spätesten verlassen, teilweise sogar nur von Erster-Hilfe-Mannschaften geborgen werden.

Neun Patienten der milden Gruppe zeigten nur milde katarrhalische Symptome, wobei der inflammatorische Prozeß auf die Konjunktiven und die oberen Passagen des Respirationstraktes beschränkt war. Die Patienten klagten über schmerzhaftes Sensationen in Augen und Mund sowie beim Schlucken. Einer dieser Patienten war im Schock, sie hatten keinen besonderen Husten, alle waren jedoch sehr heiser. Die Augenlider

waren geschwollen, die Konjunktiven wiesen konjunktivale Injektion auf, Lippen, Mund und Zunge waren intensiv gerötet und trocken, gleichermaßen der Schlund, der zusätzlich ödematös war. Interessanterweise zeigte diese erste Gruppe mit den milden Symptomen bereits einen ausgesprochen ammoniakalisch riechenden Foetor.

Die Gruppe mit den mittelschweren Vergiftungserscheinungen umfaßte 27 Fälle und war somit die größte. Bei ihnen lag zusätzlich zu einer verstärkten Ausprägung der bereits beschriebenen Symptome eine Ausweitung der inflammatorischen Prozesse auf die Bronchien und Bronchiolen vor, was sich in ausgeprägten Rhonchi humidi äußerte. Augen, Mund und Schlund schmerzten, zudem lag ein Gefühl schmerzhafter Enge in der Brust vor, sowie Heiserkeit und Dysphagie. Es bestand starker Husten mit zähem, manchmal bluttingliertem Sputum. Die Konjunktiven waren stark hyperämisch, die Augen tränkten stark. Die bukkale Mukosa zeigte ausgedehntes Ödem mit dunkelroten Flecken als Zeichen einer Denudation des Epithels. Die Patienten hatten keine gute Gesichtsfarbe, der Puls war hart und schnell und die Patienten boten vom klinischen Bild her einen kranken Eindruck. Sie waren etwas ruhelos und wiesen eine leicht erhöhte Respirationsrate auf. Die Temperatur war um 1-2 Grad erhöht. Die Auskultation der Brust ergab Rhonchi, die teils ziemlich lokalisiert, teils jedoch auch generalisiert vorkamen.

In der Gruppe der Patienten mit schweren Ammoniakintoxikationssymptomen befanden sich elf Fälle, die über die Zeichen der mittelschweren Gruppe

hinaus ein Lungenödem hatten. Sie waren ruhelos, im Schockzustand und boten bei ihrer Ankunft einen schwerkranken Eindruck. Die Temperatur war nicht erhöht, der Puls schnell und klein. Die Patienten litten an intensiver Dyspnoe, permanentem Husten, leichter Cyanose und hatten ein sehr schaumiges Sputum. Über der ganzen Brust war ein generalisiertes Rasseln.

a) Behandlung dieser 47 Vergifteten

Bei der Behandlung wurde nach folgendem Prinzip verfahren. Alle Patienten wurden ins Bett gelegt, bei Schock bekamen sie elektrisch gewärmte Betten sowie 10-15 mg Morphinum, die kleinere Dosis bei Cyanosis und Dyspnoe. Patienten mit Cyanose bekamen Sauerstoff durch einen intranasalen Katheter. Patienten mit Rhonchi humidi in den Lungen bekamen alle zwei Stunden eine Injektion von 600 µg Atropin. Bei den mittelschweren und schweren Fällen wurden Schmerzen und Ödem in Mund und Schlund durch einen Kokain- und Adrenalinsspray behandelt. Die Augen wurden vorzugsweise mit einer Borsäurelösung gespült. Da bei allen Patienten der Ammoniakgeruch der Atemluft sehr stark war, gab man zur Neutralisierung des in der bukkalen Mukosa vermuteten Ammoniak Mundspülungen mit gewöhnlichem Tafelweinessig im Verhältnis 1:4 mit Wasser vermischt.

b) Klinischer Verlauf der Patienten mit milden Ammoniakvergiftungserscheinungen

Die neun Patienten der Gruppe mit nur milden Ammoniakvergiftungserscheinungen wurden bei

dieser Behandlung bereits nach mehreren Stunden beschwerdefrei.

c) Klinischer Verlauf der Gruppe
mit moderaten Vergiftungserscheinungen einschließlich Autopsie

Von den siebenundzwanzig Patienten mit mittelschweren Ammoniakvergiftungserscheinungen zeigten 24 eine Verbesserung durch die Behandlung, weshalb sie

10 beziehungsweise 30 Stunden nach ihrer Ankunft in der Klinik wegen Platznot evakuiert wurden. Die 3 restlichen Patienten zeigten eine erhebliche

Verschlechterung ihres klinischen Bildes, entwickelten 6 Stunden nach Einlieferung ins Krankenhaus Zyanose, Dyspnoe, Ruhelosigkeit und starben schließlich alle innerhalb von 36 Stunden am Lungenödem, das trotz Behandlung nicht behoben werden konnte. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt. 9 der eben erwähnten evakuierten 24 Patienten der mittelschweren Gruppe bekamen die Symptome von Bronchopneumonie

am 2. und 3. Tag. Drei von ihnen starben innerhalb von zwei Tagen nach Beginn dieser Symptome. Die übrigen überlebten. Die Autopsie ergab bei einem 47-jährigen Mann, daß Trachea und Bronchien von Epithel entkleidet waren und in der Lunge Bronchopneumonie und Lungenödem vorlagen. Bei dem anderen Fall, einem 66-jährigen Mann, zeigten Mund, Pharynx und Larynx eine intensive Inflammation, Trachea und Bronchien waren entzündet und mit purulentem Exsudat gefüllt, die Lungen zeigten im wesentlichen starke Blutfüllung und streckenweise Gebiete mit Bronchopneumonie. Die übrigen Patienten dieser Gruppe mit mittelschweren Vergiftungserscheinungen konnten nach 8 Tagen stationärer Behandlung entlassen

werden, wobei jedoch die Heiserkeit immer noch vorhanden war.

d) Klinischer Verlauf einschließlich Autopsie der Gruppe mit schweren Vergiftungen

Von den elf Patienten mit schwerer Ammoniakvergiftung und den Zeichen von Lungenödem verschlechterten sich 4 Patienten beständig, wurden immer zyanotischer und mehr dyspnoeisch und starben im Lungenödem 48 Stunden nach der Einlieferung ins Krankenhaus. Die verbleibenden 7 Fälle dieser dritten Gruppe verbesserten sich leicht unter der Behandlung und wurden nach 10 Stunden in andere Krankenhäuser überführt. Vier von ihnen konnten 9 Tage später aus dem Krankenhaus entlassen werden, während drei Patienten wiederum sukzessiv schlechter wurden und innerhalb weiterer 48 Stunden am Lungenödem starben.

Die Autopsie zweier dieser Fälle zeigt im wesentlichen folgendes. Bei einer 37-jährigen Frau sind Mundhöhle und Pharynx intensiv injiziert und bedeckt mit purulentem Exsudat, in beiden Lungenlappen dünnes fibrinöses Exsudat an der Pleuraoberfläche, Gebiete mit Bronchopneumonie in beiden Lungen; der rechte obere Lungenlappen ist ödematös. Herz, Pankreas, Magen und Intestinum zeigen nichts Abnormes. Die Leber ist etwas vergrößert und weist Zeichen für toxische Degeneration auf, die Gallenblase war normal, die Milz leicht vergrößert und weich, die Nieren zeigen ein leicht toxisches Erscheinungsbild.

Bei einem 19-jährigen Mann waren Mundhöhle, injiziert, die Epiglottis bedeckt mit

einer Membran von purulentem Exsudat, die Trachea intensiv entzündet mit vielen purulenten Ausscheidungen, die Lungen waren stark mit Blut gefüllt, insbesondere in den unteren Lappen, die Gebiete mit ausgeprägter Bronchopneumonie zeigen; Exsudat in den Interpleuralräumen; Herz normal, Leber hellrot, Gallenblase gesund, Milz blutgefüllt, aber nicht hart, Nebennieren blutgefüllt, ohne Blutungen, Pankreas blutgefüllt, keine Blutungen, Nieren beide blutgefüllt, Ösophagus ohne pathologischen Befund, Magen hyperämisch mit Massen von mukösem Schleim, Intestinum normal.

e) Mortalität von 47 Ammoniakvergifteten 1941

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß von den 9 Fällen mit nur milden Vergiftungserscheinungen die Patienten innerhalb von Stunden entlassen werden konnten, während bei den 27 Fällen der mittelschweren Gruppe eine Mortalitätsrate von 22 % vorlag, wobei 3 Patienten innerhalb von 6 Stunden an Lungenödem starben, 9 Patienten am 2. und 3. Tag eine Bronchopneumonie entwickelten, die wiederum 3 Patientenleben forderte. Die Mortalitätsrate der mittelschweren Gruppe liegt also bei insgesamt 22 %. Von den 11 Patienten mit schwerer Ammoniakintoxikation erlitten 7 eine rasche Verschlechterung des Allgemeinbefindens und starben innerhalb von 4 Tagen, während die restlichen vier Patienten ohne weiteres nach 9 Tagen entlassen werden konnten. Die Mortalitätsrate für diese Gruppe liegt also bei 63 %.

Interessant ist noch, daß einige Patienten gleich nach dem Unglück ihre Gasmasken aufsetzten, sie aber dann wegen ständigen Hustenreizes doch wieder abnahmen. Die gewöhnlichen Gasmasken, die wahrscheinlich nur ein Kohlefilter hatten, sind auch nicht geeignet, das niedrigmolekulare Ammoniak zurückzuhalten, obwohl man sich eine ganz geringfügige Bremswirkung doch vorstellen kann. Möglicherweise haben diese Patienten bereits vorher eine größere Menge Ammoniakgas eingeatmet, was zum Hustenreiz führte.

In der heutigen Zeit dürfte es gelingen, die Mortalität von Ammoniakvergifteten zu senken, nämlich indem zuerst im Stadium des Lungenödems durch Respiratorbeatmung mit positivem Überdruck mehr Spielraum gewonnen wird und die Komplikation der Asphyxie durch das Glottisödem ausgeschaltet werden kann. Auch die Bronchopneumonie dürfte mit den heute zur Verfügung stehenden Antibiotika besser zu beherrschen sein.

8. Ammoniakintoxikation bei 6 Arbeitern

Daß selbst diese guten Methoden auch bei lege artis konsequent durchgeführter Anwendung versagen können, wenn die Ammoniakintoxikation zu stark ist, zeigt der Bericht von GAULTIER et al. (1964).

a) Übersicht über die unmittelbaren Folgen

Beim Bruch einer Ammoniakgas-Rohrleitung eines

unter Überdruck stehenden Kühlbehälters wurden sechs Arbeiter überrascht. Zwei konnten durch die offenstehende Türe sofort fliehen, während den anderen vieren der Strahl des ausweichenden Gases den Fluchtweg versperrte. Von diesen starben 2 am Unglücksort und die beiden anderen wurden zwei Stunden nach dem Unglück ins Krankenhaus eingeliefert. Einer der beiden Arbeiter, die unmittelbar nach dem Unglück aus der Tür entfliehen konnten, fand sich zur Untersuchung im Krankenhaus zur selben Zeit ein. Bei diesem 49-jährigen Mann fand sich eine Verbrennung 2. Grades von ungefähr $5 \times 10 \text{ cm}^2$ Ausmaßes auf der linken Seite des Gesichts vor dem Ohr, sowie leichtere Verbrennungen auf beiden Wangen. Die bei ihm vorhandene Aphonie beruhte auf einem diskreten Larynxödem mit Rötung der Stimmbänder. Ophthalmologisch war der Befund normal. Es kann angenommen werden, daß die Heilung bei diesem Patienten ohne Komplikationen verlief, auch wenn nichts ausdrückliches mehr darüber berichtet ist. Die beiden eingelieferten Patienten starben beide nach 5 Tagen.

b) Ausführliche Fallschilderung des klinischen Verlaufes zweier zunächst überlebender Patienten

Der eine Patient, dreiunddreißig Jahre alt, wurde mit einem schweren Lungenödem eingeliefert. Dies wurde zunächst durch Aderlaß und Morphingabe bekämpft. Der Patient wurde jedoch apnoeisch. Er wurde wiederbelebt, zunächst durch Mund-zu-Mund-Beatmung, dann durch Intubation und Tracheotomie. Darauf wurde er für 20 Stunden an einen Respirator angeschlossen. Der Puls konnte auf 90 Schläge/min bei einem Inspirationsdruck von 35 cm Wassersäule stabilisiert werden. An Verletzungen fanden sich ödematöse Wangen und Lippen, Perforation der vorderen

Augenkammern sowie kleinere Verbrennungen an den unteren Extremitäten und am Skrotum. Bei den Gesichtsverbrennungen dieses Patienten wäre es mit Sicherheit ratsam gewesen, sofort eine Tracheotomie vorzunehmen. Auch die Maßnahme des Aderlasses ist als zweischneidig zu bezeichnen und nur durch die höchst akute Notsituation zu rechtfertigen. Die Verminderung des Blutvolumens hatte in diesem Fall wohl keinen Einfluß auf die Entwicklung des Lungenödems, da dieses nicht durch eine Herzschwäche und durch Rückstau sondern durch die Zerstörung des Alveolargewebes infolge Kolliquation bedingt ist. Das Lungenödem wird sich also durch die nur ganz geringgradig ändernden Druckverhältnisse des Blutdruckes im Alveolarbereich nach Aderlaß wohl kaum beeinflussen lassen. Gleichermäßen ist die Gabe von Morphin wegen ihrer atemdepressiven Wirkung nach Möglichkeit zu vermeiden. Die Entstehung einer Apnoe bei diesem Patienten ist wohl nicht zuletzt auf die Gabe von Morphin zurückzuführen.

Einen Tag nach der Einlieferung ins Krankenhaus wird der Respirator abgestellt, da die Spontanrespiration zufriedenstellende Werte ergibt. Die Diurese beträgt 1300 ccm, der Blut-ph liegt bei 7,40, pCO_2 bei 37 mm Hg. Die Elektrolytbalanz ist im übrigen korrekt. Der Patient hat 40 Grad Celsius Fieber; die Röntgenaufnahmen zeigen in beiden Lungen disseminiert opake Flockung. Zwei Tage nach der Einlieferung in Krankenhaus kommt es wegen häufiger Aspiration zur Verschlechterung der Atmung, weshalb wieder der Respirator mit einem Inspirationsdruck von +30 mm H_2O eingeschaltet wird. Am Tag danach besteht trotz Einsatz des Respirators immer noch eine respiratorische Azidose mit einem Blut-ph von 7,20 und einem pCO_2 von 60 mm Hg. Trotz Erhöhung des inspiratorischen Beatmungsdruckes auf 50 mm H_2O nach Anwendung von fibrinolytischen Trypsin- und Cortisonspray gelang

es nicht, die bronchoskopisch nachgewiesenen Fibrinbeläge in den Tracheen und Bronchien entscheidend zu lösen. Nach weiteren 2 Tagen, also 5 Tage nach dem Unglück, trat der Tod ein. (Blut-ph 7,19, pCO_2 50 mm Hg, d.h. also trotz Respirator respiratorische Azidose!). Die Röntgenbilder des Brustkorbes wiesen eine klare Verschlechterung mit weiterer Zunahme der Verdichtungen auf.

Bei dem anderen zweiundzwanzigjährigen Patienten konnte bei gleicher Behandlung das Lungenödem besser beherrscht werden. Der weitere Verlauf entwickelte sich zunächst günstiger als bei seinem Mitpatienten. Die Behandlung beider wurde energisch mit Antibiotika und Kortikosteroiden in systemischer als auch lokaler Form als Spray betrieben. Am vierten Tag kommt es doch auch zu den beim vorigen Patienten gesehenen Atemschwierigkeiten, sodaß der Respirator eingesetzt wird. Trotz dessen Anwendung stirbt der Patient am 5. Tag nach dem Unglück in einer respiratorischen Azidose mit einem Blut-ph von 7,29 und pCO_2 von 46 mm Hg.

Man kann bei diesen beiden Patienten mit schwerer Ammoniakvergiftung nach der überwundenen akuten Phase des Lungenödems und dem Stadium der scheinbaren Besserung mit bronchopneumonischen Herden von einem Syndrom der terminalen Asphyxie sprechen. Seine Klinik ist gekennzeichnet durch ein obstruktives Syndrom der Luftwege mit Bradypnoe, ständiger Steigerung der bei Respiratoreinsatz erforderlichen Inspirationsdrucke und Zyanose. Die Laborwerte zeigen das Vorliegen einer nicht kompensierten respiratorischen Azidose mit erhöhtem pCO_2 und erniedrigtem Blut-ph an. Auf dem Lungenröntgenbild

sieht man wolkenähnliche Verdichtung fokaler Gebilde in beiden Lungenfeldern, die von größerer Dichte sind als beim Lungenödem in Terminalstadium.

Trotz modernster Korticosteroidtherapie, Fibrinolytika und Antibiotica konnte die respiratorische Obstruktion nicht verhindert werden.

- c) Die Sektionsbefunde der zwei unmittelbar am Unglücksplatz und der zwei im Krankenhaus gestorbenen Arbeiter

DEROBERT et al. (1964) haben durch Sektion die pathologisch-anatomischen Veränderungen aller vier vorstehend beschriebenen Personen, nämlich der zwei an der Unglücksstelle und der zwei erst nach fünftägigem Krankenhausaufenthalt wie soeben geschildert gestorbenen untersucht. Ihr Hauptaugenmerk galt dabei den Veränderungen in der Lunge.

Die Autopsie des siebenundfünfzigjährigen Unglücksopfers, das unmittelbar am Unglücksplatz starb, ergab außer ausgedehnten Verbrennungen an den unbedeckten Körperstellen wie insbesondere am Gesicht, aber auch generalisiert am Körper, auch innere Verbrennungen der Mukosa des Larynx, der Glottis und der Epiglottis. Die Trachea und die großen Bronchien waren ödematös. Ihre Mukosa war außerordentlich blutgefüllt und es fanden sich multiple kleine purpurfarbene Flecken. Die Lumina von Trachea und Bronchien waren erfüllt von einer ödematösen Flüssigkeit, die mit Luft und Blut durchmischt war. Das Lungenparenchym zeigte ein ausgesprochen diffuses Lungenödem. Die Meningen waren bluterfüllt und zeigten eine Hämorrhagie an der Konvexität.

Ähnliche Befunde konnte man bei dem anderen 28-jährigen Arbeiter erheben, der auch unmittelbar an der Unglücksstelle gestorben war, nur daß hier nicht der Herzventrikel wie bei dem 57-jährigen vergrößert war.

Die Sektion des zweiundzwanzigjährigen Patienten, der das Unglück fünf Tage überlebt hatte, ergab ein Larynxödem sowie eitrig-eitrige Mukosa in Trachea und Bronchien, die teilweise das Lumen der großen Bronchien und insbesondere die Bronchiolen obstruierte. Das Lungenparenchym zeigt ausgedehnte Veränderung wie nach Bronchopneumonie. Außer kleineren Hautverbrennungen fanden sich noch eine meningeale Blutung sowie ein dilatierter Ventrikel.

Bei dem 33-jährigen Patienten, der auch nur 5 Tage das Unglück nur überlebte, zeigten sich gleichermaßen ein Larynxödem und ein Ödem der trachealen Mukosa sowie eine diffuse purulente Tracheobronchitis. Das Lungenparenchym zeigte ausgedehnte diffuse Bronchopneumonie mit subpleuralen ziemlich großen purulenten Abszessen. Das Herz war normal groß, die Meningen waren normal mit Blut gefüllt.

9. Der klinische Verlauf von 4 Fällen von chemischer Gesichtsverbrennung mit Ammoniak

LEVY et al. (1964) berichten über vier Fälle von chemischer Gesichtsverbrennung mit Ammoniak. Alle Patienten waren nur ganz kurzzeitig einem Strahl von Ammoniak ausgesetzt, drei davon in der Farminindustrie und einer in der Kühltindustrie.

Als schwerwiegende Folge wurde ein 17-jähriger Junge blind. Er bekam beim Bearbeiten der Ernte einen Strahl von Ammoniak aus einer Entfernung von etwa einem halben Meter ins Gesicht. Beide Augen waren betroffen und es entwickelte sich schnell ein Larynxödem. 6 Stunden nach dem Unglück wurde der Patient ins Krankenhaus gebracht. Bei der Untersuchung stellte man Verbrennungen 2. Grades an der Stirn und den Wangen fest sowie ein ausgesprochenes Ödem der Augenlider, die der Patient nicht mehr aktiv öffnen konnte. Der Patient war heiser, hatte schwere Dyspnoe und bluttingiertes Sputum. Lippen, Zunge und die bukkale Mukosa waren hyperämisch und verbrannt, die Uvula war auf das 2-fache angeschwollen. Der Larynx war ödematös und die Stimmbänder waren verdeckt. Über beiden Lungen fanden sich expiratorisch Rhonchi. Es wurde sofort eine Notfalltracheotomie durchgeführt und die Augen wurden sorgfältig mit einer sterilen Kochsalzlösung gespült. Danach kam der Patient auf die Intensivstation, bekam Elektrolytinfusionen, Sedierung und angefeuchtete Luft. In den ersten zwei Tagen waren die Luftwege oberhalb der Tracheostomie vollständig verschlossen. Der Patient konnte große Mengen von Sekreten durch die Tracheostomieöffnung husten. Penizillin und Tetrazyklin wurden prophylaktisch gegeben. Interessant ist, daß das Lungenbild während dieser Zeit normal verblieb. Steroide wurden nur lokal angewandt zur Behandlung der Augen. Trotz eines konjunktivalen Ödems und Schwellung der Augenlider gelang es, die Kornea des rechten Auges zu inspizieren. Sie zeigte keine Zeichen für Perforation oder Lazeration. Im Zuge der Heilung entstanden eine Anzahl feiner Adhäsionen zwischen Augapfel und Lid, die in Lokalanästhesie gelöst wurden. Die rechte Pupille wurde irregulär, bedingt durch hintere Synechien, das Kornealödem blieb bestehen und der Patient bekam im rechten Auge eine Photophobie und totale Gebrauchsblindheit. Die

Sehkraft des linken Auges war so stark reduziert, daß der Patient nur noch Lichteindrücke wahrnehmen konnte und seine Schularbeit und Lesen nicht mehr ausführen konnte. Die Tracheostomietube konnte am 13. Tag nach Einlieferung ins Krankenhaus entfernt werden.

In einem ganz ähnlich gelagertem Fall von einem ebenfalls 17-jährigen Jungen wurde im Prinzip genauso verfahren, nur daß auch noch 200 mg Kortisonazetat täglich gegeben wurden. Der Ammoniakstrahl hatte jedoch nicht direkt die Augengegend getroffen, sodaß diese nur injiziert waren und der Patient dort keinen Schaden davontrug. Er hatte jedoch stärkere Verbrennungen 1. und 2. Grades am linken Arm, auf der Brust und im Nacken sowie im Gesicht.

Ein 61-jähriger Mann, der ebenfalls einen Strahl Ammoniak abbekommen hatte während er die Ernte bearbeitete, erlitt im Gesicht sowie in der oberen Brusthälfte Verbrennungen und wurde mit deutlicher Dyspnoe ins Krankenhaus eingeliefert. Auch er wurde sofort tracheotomiert. Über beiden Lungenfeldern gab es viele Rhonchi und aus der Tracheotomietube mußte viel Bronchialsekret abgesaugt werden. Der Patient bekam 200 mg Cortisonazetat täglich, zudem Erythromycin 100 mg 4 mal täglich intramuskulär, daneben Elektrolyte. Zur Verbesserung der Atmung bekam der Patient auch das bronchodilatierend wirkende Aminophyllin intravenös und Isoproterenol als Spray. Interessanterweise kam es am 4. Tag zu einer Obstruktion der Tracheobronchialwege mit Tachypnoe, Cyanose und deutlicher Dyspnoe. Der Blutdruck fiel und der Patient kam in Schock. Diese Situation konnte gemeistert werden, indem große Fetzen von abgestoßener Bronchialmukosa vom Tracheobronchialbaum abgesaugt werden konnten. Die Tracheotomie konnte am 16. Tag

entfernt werden. Der Patient wurde 3 Tage später entlassen. Als Sequelae hatte er nur eine atrophische Rhinitis, die sich nach und nach besserte.

Auch beim 4. Patienten, einem 28-jährigen Mann, der unter seiner Arbeit als Kühltechniker einen Strahl Ammoniak ins Gesicht abbekam, konnten die klinischen Folgen der chemischen Verbrennung gut beherrscht werden. Trotz prophylaktischer Gabe von Penizillin und Streptomycin intramuskulär und Tracheostomie bekam er eine Pneumonie an der Basis der rechten Lunge. Aus dem Trachealsekret konnte man Staphylococcus aureus züchten, der für Erythromycin sensibel war. Der Patient war zwar erst sieben Stunden nach dem Unfall in die Klinik eingeliefert worden, aber sein ortsansässiger Arzt hatte die betroffenen Gebiete und insbesondere die Augen mit Wasser gespült, sodaß der Patient ohne Augenschäden blieb.

10. Der klinische Verlauf von 4 Fällen
mit Corrosio oesophagi nach oraler
Salmiakgeisteinnahme

ANDERSEN et al. (1970) berichten über die Resultate der Behandlung von 11 akuten Fällen von Corrosio Ösophagi, davon 4 durch Ammoniak. Da es sich in allen Fällen um Suicidversuche handelte, fehlen Mengenangaben über das geschluckte Quantum Ammoniaklösung vollständig. Der Verlauf war in den verschiedenen Fällen unterschiedlich.

Ein 48-jähriger Mann zeigte bei Ösophagusoskopie nach 1 Woche einen normalen röntgenolo-

gischen Ösophagusbefund. Die primäre Behandlung bestand nur in Observation. Sequelae kamen nicht.

Bei einer dreiundzwanzigjährigen Frau ergab die Ösophagusskopie bei der Aufnahme ins Hospital leicht blutende, geschwollene Schleimhaut. Zwei Wochen später ergab die Röntgenuntersuchung der Speiseröhre freie Passage ohne Zeichnung des Schleimhautreliefs. Die primäre Behandlung hatte in explorativer Laparotomie mit Jejunostomie, Ösophagostomie und Tracheostomie bestanden. Die explorative Laparotomie sollte klären, ob eine Ätzung des Magens vorlag, was nicht der Fall war, und die Ösophagusstomie diente zur prophylaktischen Strikturenbehandlung durch Einführen einer dicken permanenten Sonde in den Ösophagus am Hals, wovon man sich eine Minderung der häufigen Komplikationen bei per vias naturales eingeführten Ösophagussonden erwartet, da diese vorzugsweise im oberen Larynxbereich Drucknekrosen bewirken. Die Sonde blieb 12 Wochen lang liegen und die Ernährung geschah durch die Jejunostomie. Bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr war der Patient arbeitstauglich, hatte keine Dyspesie und auch keine Schluckbeschwerden.

Bei einer neunundvierzigjährigen Frau, bei der eine Ösophagusskopie bei der Aufnahme ins Krankenhaus leicht blutende Schleimhaut zeigte, wurden ebenfalls eine explorative Laparotomie mit Jejunostomie und Ösophagusstomie durchgeführt. Die Patientin starb allerdings innerhalb eines Tages an Lungenödem. Es kann hierbei mit Sicherheit behauptet werden, daß derart forcierte prophylaktische operative Maßnahmen zur Verhinderung von Strik-

turen des Ösophagus im akuten Stadium einer Ammoniakvergiftung in suizidaler Absicht unnötig und wahrscheinlich sogar kontraindiziert sind. Durch die Belastung im Zusammenhang mit der Operation wird der Körper in seiner Entgiftungsfunktion mit Sicherheit eingeschränkt. Die Tatsache, daß die 49-jährige Patientin am Lungenödem starb, zeigt deutlich, daß lebensrettende Maßnahmen wie Tracheotomie in erster Linie zu kommen haben.

Bei einer siebzehnjährigen Patientin zeigte die Ösophagusskopie drei Wochen nach dem Suizidversuch eine konzentrisch segelförmige Stenose mit nicht abgeheilter Schleimhaut in der Mitte des ersten Drittels des Ösophagus. Bei der Röntgenuntersuchung der Speiseröhre war am ersten Tag ein Verlust des Schleimhautreliefs gefunden worden, weshalb man zunächst mit Steroidbehandlung begann. Drei Wochen später mußte man jedoch mit Bougiebehandlung einsetzen. Diese wurde zwei Monate fortgeführt. Da die Patientin stark an Gewicht verlor, war man gezwungen, später eine Gastrostomie anzulegen. Obwohl die Steroidbehandlung mit maximal täglich 75 mg Prednison durchgeführt wurde, konnte die Verhinderung von Strikturen doch nicht erreicht werden. Man bougierte deshalb. Bei der Nachuntersuchung 3 1/2 Jahre später hatte die Patientin keine Schluckbeschwerden, keine Dyspepsie und war arbeitstauglich.

Nach diesen ziemlich ausführlichen Fallschilderungen, die einen guten Einblick in die Behandlung und Pathogenese der akuten exogenen Ammoniakvergiftung geben, seien der Vollständigkeit halber noch einige weitere Fälle aus der Literatur zitiert.

11. Ein Todesfall durch foudroyantes Glottis- und Lungenödem bei 5 akut Ammoniakvergifteten

MEYTHALER et al. (1957) berichten über eine Gruppe von 8 akut Ammoniakvergifteten bei einem Unglück der Kühleinrichtung eines Margarinewerkes. 8 Männer zwischen 20 und 50 Jahren erlitten verschieden schwere Vergiftungen, je nach der Verweildauer in der ammoniakhaltigen Luft nach dem Unglück. 5 dieser Patienten kamen innerhalb einer halben Stunde in die Klinik. Hier boten sie die akuten Symptome einer Ammoniakvergiftung wie Tränenfluß, Atemnot, Hustenreiz, Schluckschmerz, Brennen in den Augen sowie ein Stechen hinter dem Brustbein. Drei hatten blutiges Sputum. Die Blutdruckwerte lagen bei 160-190 systolisch und 120 diastolisch. Die Mundschleimhäute waren gereizt, der Puls eher verlangsamt. Über der Lunge gab es mehr oder weniger ausgedehnte Rhonchi sibilantes et humidi. Zwei der Patienten bekamen eine starke Heiserkeit.

Ein fünfzigjähriger Mann benötigte etwas länger zum Verlassen der Unglücksstelle, da er auf einem Gerüst gearbeitet hatte. Dieser Patient zeigte auch Pulsbeschleunigung und starb dramatisch durch ein durch Obduktion sichergestelltes Lungen- und Glottisödem. Bei einem 45-jährigen Patienten kam es klinisch und röntgenologisch zu bronchopneumonieähnlicher Symptomatik. Trotz Antibiotika zeigte das Röntgenbild nach 14 Tagen immer noch Veränderungen und klinisch bestanden noch starke Heiserkeit und Bronchitis. Die Röntgenbilder der jüngeren Patienten zeigten vermehrte Lungenzeichnung. Interessant war noch eine stärkere Druckempfindlichkeit im Epigastrium, die jedoch in kurzer Zeit zurückging. Man führte dies auf Schleimhautreizung im Ösophagus und Magen durch verschluckten ammoniakhaltigen Speichel zurück.

Dieser Bericht zeigt deutlich, wie wichtig es ist, bei akuter NH_3 -Vergiftung gegen Glottis- und auch Lungenödem gewappnet zu sein. Bei sofortiger Tracheostomie hätte der 50-jährige Patient wohl mit Sicherheit gerettet werden können.

12. Abenteuerliche Umstände und Klinik einer Ammoniakvergiftung

Daß die moderne Medizin auch mit abenteuerlich anmutenden Umständen und Sequelae einer Ammoniakvergiftung fertig wird, zeigt der Bericht von CONSTANTIN et al. (1965). Ein 25-jähriger japanischer Fischer wurde vor Madagaskar von einer Flasche explodierenden Ammoniaks im Bereich der oberen Luftwege verbrüht. Zwei Tage später kam er in ärztliche Behandlung. Der Patient hatte Dyspnoe, ausgeprägtes Rasseln über beiden Lungenfeldern und konnte nicht schlucken. Im Krankenhaus wird er durch eine Magensonde ernährt und mit einem Respirator beatmet. Die tracheobronchiale Absaugung fördert nekrotische Schleimhautfetzen zutage, die Temperatur steigt bei Antibiotikashutz nicht über 38 Grad Celsius. 10 Tage nach dem Unglück und 7 Tage nach Respiratorbehandlung kommt der Patient in eine Phase der Erregung. Das EEG zeigt Zeichen eines Präkomas. Erregungsphase und auch die pathologischen EEG-Zeichen verschwinden jedoch innerhalb von 12 Stunden. Die Thoraxübersicht zeigt geringfügige Besserung an. 13 Tage nach dem Unglück entwickelt sich progressiv ein schmerzhaftes Abdominalsyndrom in der rechten Fossa iliaca. Eine Laparotomie zwei Tage später kann keine Auskunft über die Ursache dieses Schmerzsyndromes geben. Der Patient wird dann wiederum 2 Tage später zur weiteren Behandlung nach Paris geflogen. Er hatte eine Hyperleukozytose

mit 58000 weißen Blutkörperchen/cmm, eine leichtere Phlegmone in der Operationswunde. Bei Respiratorbehandlung, Chloramphenicol und Absaugen aus der Tracheostomieröhre bis zu zwei Liter Sekret je Tag kommt es vier Tage nach der Operation wieder zum Stuhlgang. Die weitere Heilung machte sukzessiv Fortschritte, auch wenn es einige Male aus ungeklärter Ursache zu foudroyanter Melaena kam. Über die Sequelae ist nichts berichtet.

13. Bronchopneumopathie und Depression nach Ammoniakgasvergiftung

SESTIER et al. (1969) schildern den genauen klinischen Verlauf einer Bronchopneumopathie nach Ammoniakgasvergiftung durch Ruptur eines Rohres in einem Kühlsystem. Die 26-jährige Patientin wurde mit dem Bild einer subakuten Bronchioloalveolitis eingeliefert, überstand Komplikationen wie Pneumomediastinum und respiratorisches Koma und zeigte ein Jahr nach dem Unfall als Sequelae die klinischen Zeichen chronischer Bronchitis, radiologisch Zeichen für Bronchiektasie und funktionelle Störungen, die auf ein obstruktives Syndrom des Gasaustausches schließen lassen.

Die Patientin war bei der Einlieferung ins Krankenhaus ängstlich, polypnoeisch mit 40 Atemzügen/min und hatte eine Lippenzyanose. Der Puls lag bei 108/min, das Blut war eingedickt mit einem Hämoglobingehalt von 16,3 g%; es bestand eine Leukozytose mit 12800/cmm. Die übrigen Werte waren normal. Eine Urinuntersuchung auf Barbiturat und Salizylat ergab einen negativen Befund. Die auffällige Angst und Agitiertheit der Patientin, die wohl auf einem leichten psychischen Durchgangssyndrom wegen endogener

Ammoniakintoxikation beruhte, wurde ohne Erfolg mit Sedativa und Anxiolytika behandelt. Wegen schwerer Hypoxämie mit einem pO_2 von 49 mm Hg wurde die Patientin mit einem Respirator behandelt. Aminophyllin und Kortikosteroide wurden administriert.

Am vierten Tag des Krankenhausaufenthaltes kam es plötzlich zu einem Pneumomediastinum mit subkutanem, thorakocervikalem Emphysem. 11 Tage später war dieses subkutane Emphysem total zurückgegangen.

Am 17. Tag gerät die Patientin in ein tiefes Koma und es kommt zum Herzstillstand, der durch externe Herzmassage und Ventilation mit einem Anaesthesieballon behandelt werden kann. Die Patientin kommt in den Respirator. Die Ursache dieses Komas liegt wohl in einem Suizidversuch dieser sehr depressiven Patientin, da man Barbiturate im Urin nachweisen konnte.

Einen Monat später wird die Tracheotomiekanüle entfernt, zwei weitere Monate später zeigt die Patientin immer noch ausgesprochene bronchitische Symptome mit viel weißgrünlichem Sputum und einer persistierenden Leukozytose von 15200/cmm. Mittlerweile finden sich auch bereits Zeichen von Hirsutismus und Akne wegen der Kortisontherapie. Die Verhinderung ernsterer Sequelae wird von den Autoren auf die Anwendung von 1 mg Prednison oral täglich zurückgeführt. Aus diesem Fall wird auch ersichtlich, daß der psychiatrischen Betreuung außerordentliche Bedeutung zukommt, da sowohl Atemobstruktion als auch die Anwendung der Kortikoide zu Depressionen führen können.

Drei weitere verschiedene, alle tödlich verlaufende Ammoniakintoxikationen seien angefügt.

14. Tod durch intralumbale Ammoniakinjektion

OLBRYCHT (1962) berichtet von einer Verwechslung, durch die bei einem 8-jährigen Mädchen mit Meningitis tuberkulosa Streptomycin anstelle mit physiologischer Kochsalzlösung mit konzentrierter Ammoniaklösung vermischt und intralumbal gegeben wurde. Innerhalb weniger Minuten starb das Kind nach rasch einsetzender Zyanose und Dyspnoe. Die Injektion geschah zwischen 3. und 4. Lumbalwirbel.

Bei der Sektion 21 Stunden nach dem Tod ergab sich bei Eröffnung des Wirbelkanals von hinten ein starker Ammoniakgeruch. Die Dura spinalis ist stark durchblutet, nach Einschnitt wird zwischen ihr und den weichen Meningen eine erhebliche Ansammlung einer stark nach Ammoniak riechenden Flüssigkeit festgestellt. Die weichen Meningen sind stark injiziert, kirschrot verfärbt bis in die Höhe der oberen Brustwirbel. Ähnlich sieht die Cauda equina aus.

Bei der histologischen Färbung des Rückenmarks mit Hämatoxylin-Eosin imponiert das Bild der Koagulationsnekrose, die im Lumbalmark am stärksten ausgeprägt ist. Sowohl weiße als auch graue Substanz und die mesenchymalen Gewebelemente wie die intramedullären Gefäße sind hochgradig geschädigt. In den Hintersträngen kommt es zur völligen Verflüssigung mit Hohlraumbildung. An einigen Stellen sind die Ganglienzellen nur noch in Form von Zellschatten mit homogenisiertem Protoplasma vorhanden, an anderen Stellen ganz ausgelöscht.

15. Ätiologisch unklare akute hämorrhagische Leberzellnekrose nach Tod durch akute Ammoniakvergiftung

HEIFER (1970) bespricht einen Fall, wo ein 30-jähriger Büroangestellter eines morgens tot im Toilettenvorraum seines Betriebs aufgefunden wurde. Er lag in einer Lache von wässriger Ammoniaklösung, die sich aus einer großen Flasche von etwa 5 Liter Inhalt entleert hatte. Der Mann hatte sein Arbeitszimmer um 10 Uhr 30 verlassen und war um 11.15 tot aufgefunden worden.

Es wurde eine Sektion durchgeführt. Hier ist es fraglich, ob anderes als die dabei vorgefundenen flächenhaften Verätzungen an Kopf und Gliedmaßen und etwa 30 % der Körperoberflächen, Ätzenspuren in der Mundhöhle, im Rachen, Speiseröhre und im Magen sowie das zum Tode führende Glottis- und hämorrhagische Lungenödem der Ammoniakgiftwirkung mit Sicherheit zugesprochen werden können. An weiteren pathologischen Erscheinungen wurden festgestellt ausgedehnte hämorrhagische Nekrosen in der Leber, Colitis ulcerosa et polyposa, in Organisation befindliche fortschreitende Thrombosierung des Sinus sagittalis und des Sinus transversus cerebri links, frische hämorrhagische Nekrose der rechten Parietalregion des Gehirns mit lokaler Meningitis, linksseitige Mastoitis mit Nachweis von *Staphylococcus aureus*.

Histologisch konnten die Diagnosen schwere hämorrhagische Leberzellnekrose, chronische Glomerulonephritis mit interstitiellem Nierenödem, chronische Colitis ulcerosa et polyposa verifiziert werden. Der Mann litt seit 5 Jahren an starken Durchfällen mit zeitweiliger Stuhlinkontinenz und seit 7 Jahren an allergischen Erscheinungen. Die Unterhose des Toten war kotverschmiert.

Die in diesem Zusammenhang entscheidende Frage bleibt offen, ob die akute hämorrhagische Lebernekrose wirklich auf die Ammoniakvergiftung zurückzuführen ist, wenn auch unter Berücksichtigung der Beobachtungen von PILGERSTORFER (1963), die bereits eingangs dieses Kapitels besprochen wurden, diese Annahme eine gewisse Berechtigung hätte.

16. Fall von oraler Salmiakgeisteinnahme

Die Schwierigkeit der Bestimmung der letalen Dosis bei oraler Einnahme von Salmiakgeist (wäßriger Ammoniaklösung) liegt darin, daß dies fast ausschließlich in suizidaler Absicht geschieht und diese Menschen in ihrem verwirrt-desperaten und depressiven Zustand auch bei Überleben wohl kaum in der Lage sind, genaue Angaben über die Menge der zur Vergiftung verwandten Substanz zu machen. Nach MOESCHLIN (1964) soll die tödliche Dosis bei 20-30 ml Salmiakgeist bei oraler Aufnahme liegen. Er bespricht im übrigen den Fall eines 16-jährigen Dienstmädchens, das 1937 in suizidaler Absicht Salmiak in unbekannter Menge trank. Es bestanden heftige Schmerzen im Mund und der Magengegend und Hustenreiz. Das Cavum oris war gerötet, der Magen war druckempfindlich. Über beiden Lungen fanden sich bronchitische Geräusche. Die Patientin entfieberte nach 8 Tagen und konnte nach 3 Wochen beschwerdefrei entlassen werden. Es entwickelten sich keine Ösophagusstenosen.

17. Sektionsbericht eines Selbstmordes durch Trinken von Salmiakgeist

Zu der Frage der tödlichen Dosierung bei oraler

Salmiakgeisteinnahme gibt OLBRYCHT in einem 1917 veröffentlichten Sektionsbericht, der bereits aus dem Jahre 1911 stammt, einer 28-jährigen Frau einen Hinweis. Danach besteht kein Zweifel, daß die Frau, die neben dem Grab ihres Geliebten tot aufgefunden wurde und die im dritten Monat schwanger war, Selbstmord durch Trinken von Salmiakgeist verübt hatte. Da neben der Leiche der Frau eine leere 100-ml-Flasche gefunden wurde, wird die Frau wohl maximal 100 ml Salmiakgeist getrunken haben.

Bei dem sehr genauen Sektionsbericht wird die Leber als von normaler Größe und Konsistenz beschrieben. An der Schnittfläche finden sich spärliche, meistens an der Oberfläche gelegene gelblich gefärbte Herde; sonst ist das Leberparenchym rotbraun, blutreich, durchfeuchtet und normal gezeichnet. Dieser Befund spricht also gegen die These der hämorrhagischen Leberzellnekrose durch Ammoniakvergiftung, zumindest bei Einnahme von Salmiakgeist (wäßrige Ammoniaklösung) auf oralem Wege.

Im übrigen fanden sich gerötete und geschwollene Schleimhaut in Mundhöhle und Pharynx, Speiseröhre normal, die Außenfläche des mittelgroßen Magens ist blaß, dem eröffneten Magen entströmt ein starker Ammoniakgeruch, den auch der Mageninhalt besitzt. Dieser besteht aus 300 ml dicker, gräulicher, alkalischer Flüssigkeit. Die Schleimhaut des Magens ist gefaltet und gelblich, bräunlich verfärbt; an der vorderen und hinteren Fläche des Magens bei der kleinen Kurvatur je eine handtellergroße scharlachrote Verfärbung. Sonst ist die Schleimhaut überall stark geschwollen und mit reichlichem, glasig-blutigem Schleim bedeckt.

Hier und da finden sich spärliche Ekchymosen. Dieselben Veränderungen wie am Magen zeigen Duodenum und die ersten 20 cm des Jejunum. Die Rötung und Schwellung verringern sich danach allmählich, sodaß der Rest des Dünndarms sowie der Dickdarm keine Abweichung von der Norm zeigen. Sonst fanden sich normale Befunde.

Das Gehirn wurde nicht untersucht. Der Vollständigkeit halber wird auch die Beschreibung der Thoraxhöhle beigelegt: Zwerchfellstand rechts vierte Rippe, links vierter Interkostalraum. Pleurablätter glatt, dünn spiegelnd, spärliche subpleurale Ekchymosen, ohne freie Flüssigkeit. Lungenparenchym überall lufthaltig, an der Schnittfläche glatt, blutreich, derb; beim Druck entquillt reichlich feinblasige, klare Flüssigkeit, mit Blut vermischt. Die Schleimhaut der Bronchien ist injiziert, geschwollen, hie und da mit Ekchymosen bedeckt. Lungengefäße normal. Die Lymphdrüsen der Brusthöhle sind mäßig pigmentiert. Sonst konnte man nur normale Befunde erheben.

18. Tier-Ammoniak-Inhalationsversuche zur Ermittlung von Schwellengrenzwerten

Da wegen des beißenden Ammoniakgeruches eine chronische exogene Ammoniakvergiftung wohl nur unter extremen Umständen denkbar erscheint, so sei hier auf die Versuchsergebnisse von COON et al. (1970) hingewiesen, die tierische Ammoniakinhalationsversuche im Auftrag der U.S.-Marine durchgeführt haben. Ziel der Untersuchung war es, Daten zu gewinnen, die über die Grenzwertkonzentrationen (Threshold Limit Values, abgekürzt TLV), die

für Ammoniak bei 35 mg/m^3 liegen, und über Richtlinien bei geschlossenen Systemen (Confined Space Guidelines, abgekürzt CSG), die bei Ammoniak mit 18 mg/m^3 vermutete Grenzkonzentration, der Menschen kontinuierlich bis zu 90 Tagen ausgesetzt werden können, zu erhalten. Es wurden also Versuchskammern mit unterschiedlicher Ammoniakkonzentration mit meist 15 Ratten verschiedener Stämme, 15 Meerschweinchen, 3 Kaninchen, 3 Affen der Art *Saimiri sciureus* und zwei steril aufgezogenen Beaglehunden bestückt. In einigen Experimenten mit Ammoniak wurden jedoch nur Ratten verwendet. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse für Ammoniak finden sich in Tabelle LXXXIII.

Beim wiederholten Aussetzen für eine Ammoniakkonzentration von 155 mg/m^3 für 30 mal 8 Stunden täglich 5 Tage in der Woche zeigten sich bei den meisten Tieren weder klinische, hämatologische oder histologische Indizien für Intoxikation. Eine Ausnahme stellte lediglich ein Affe dar, der eine fokale Pneumonie entwickelte. Bei $770 \text{ mg NH}_3/\text{m}^3$ und den gleichen Versuchsbedingungen kam es zu milden bis moderaten klinischen Symptomen wie Tränenfluß und Dyspnoe bei den Kaninchen und Hunden in der ersten Woche. In der folgenden Woche verschwanden jedoch diese Zeichen wieder und es fanden sich daraufhin weder klinisch noch histologisch oder hämatologisch Anzeichen für Intoxikation. Eine Ausnahme stellten jedoch die Lungen der Ratten und Meerschweinchen dar, die eine größere Ausdehnung von nichtspezifischen inflammatorischen Veränderungen zeigten als sie bei Kontrolltieren gefunden werden konnten. Bei kontinuierlicher Ammoniakexposition in einer Konzentration von 40 mg/m^3 für 114 Tage gab es keinerlei sichere Zeichen einer Toxizität. Es wurde jedoch notiert, daß bei beiden Hunden, einem Affen und einer Ratte fettgefüllte Makrophagen in den Lungen festgestellt werden konnten.

Stoff	Konzentration (mg/m ³)	Art der Studie	Anzahl			Gesamtbewertung		Tier
			Ratte	Meerschweinchen	Kanarienvogel	Hund	Affe	
Ammoniak	155 ± 32	30 x 8 h/die	0/15	0/15	0/3	0/2	0/3	0/3
	770 ± 55	30 x 8 h/die	0/15	0/15	0/3	0/2	0/3	0/3
	40 ± 2	90 Tage	0/15	0/15	0/3	0/2	0/3	0/3
	127 ± 8	90 Tage	0/48	—	—	—	—	—
	262 ± 10	90 Tage	0/49	—	—	—	—	—
	455 ± 23	144 Tage	50/51	—	—	—	—	—
	470 ± 16	90 Tage	13/15	4/15	0/3	0/2	0/3	0/3

Tab. LXXXIII (nach COON et al., 1970).

Die Mortalität bei Tieren, die verschiedenen starken NH₃-Luft-Konzentrationen in unterschiedlich langer Zeit ausgesetzt waren.

Bei 127 mg Ammoniak/m³ für neunzig Tage kam es bei den verwendeten achtundvierzig Ratten zu keinen klinisch notierbaren Vergiftungserscheinungen. Lediglich in Lungen und Nieren fanden sich bei der Hälfte der untersuchten Tiere unspezifische inflammatorische Veränderungen. Die Leberproben unterschieden sich bei der histochemischen Untersuchung nicht von denjenigen der Kontrolltiere.

Bei 263 mg Ammoniak/m³ für neunzig Tage zeigten etwa 25 % der 49 Ratten milden Nasenfluß. 4 Ratten hatten leicht erhöhte Leukozytenwerte. In Lungen und Nieren fanden sich unspezifische zirkulatorische, degenerative Veränderungen.

Bei 455 mg Ammoniak/m³ unter den oben genannten Versuchsbedingungen starben 32 von 51 Ratten am 25. Tag und die restlichen bis auf eine am 65. Tag, weshalb man das Experiment abbrach. Alle Ratten zeigten Zeichen wie Dyspnoe und nasaler Irritation. Eine histopathologische Untersuchung wurde leider nicht vorgenommen.

Bei 470 mg Ammoniak/m³ für neunzig Tage starben dreizehn von fünfzehn Ratten und vier von 15 Meerschweinchen. Ausgesprochene Augenirritation wurde beobachtet bei Hunden und Ratten. Diese bestand in heftigem Tränenfluß bei Hunden und Erythem sowie einer opaken Eintrübung von 1/4 - 1/2 der Kornea am Auge der Kaninchen. Die Hunde zeigten keine Nasenbeschwerden. Die Blutwerte glichen denen der Kontrolltiere. Bei der Nekropsie stellte man eine mäßige Lungenblutüberfüllung bei zwei Kaninchen und eine hämorrhagische Läsion in der Lunge bei einem Hund fest. Die histologische Unter-

suchung zeigte eine fokale oder eine diffuse interstitielle Pneumonie bei allen untersuchten Tieren. Dazu wurden gefunden Kalzifikation der Epithelien der Nierentubuli und der Bronchien, Proliferation der Nierentubulusepithelien, Myocardfibrose und fettige Veränderung der Leberläppchen bei mehreren Tieren jeder Art.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß bei diesen Tierversuchen bei einer Ammoniakexposition für das fünffache der Schwellengrenzwerte (Threshold Limit Values) kein Intoxikationseffekt auftrat, bei 22 TLV für NH_3 traten jedoch Augen- und Nasenirritation auf, sowie histologisch Zeichen für interstitielle Pneumonie. Bei den Experimenten mit der 2- und 7-fachen Ammoniakgrenzwerttrichtlinien (Confined Space Guidelines) zeigten sich keine Veränderungen. Wenn Ratten jedoch 15 CSG ausgesetzt wurden, so kam es zu milden Nasenbeschwerden und leicht erhöhten Leukozytenwerten, ebenso zu unspezifischen zirkulatorischen degenerativen Veränderungen in Lungen und Nieren. Bei 25 CSG kommt es zu einer hohen Mortalität sowie einer starken Augen- und Nasenirritation der Tiere mit interstitieller Pneumonie, Myocardfibrose und Verfettung der Leber.

XI. Kapitel

Zusammenfassende Diskussion der klinischen Pathophysiologie der metabolischen und chemischen Ammoniakvergiftungen.

1. Problematik der Darstellung der Ammoniakvergiftung in der Literatur

In der Literatur herrschte bisher Uneinigkeit darüber, welche pathophysiologische Rolle dem Ammoniak im Metabolismus zukommt. An Vermutungen, die sich mit den Ergebnissen dieser kritischen Literaturübersicht zum Teil decken, mangelte es nicht. Hauptschwierigkeit zur Erlangung sicherer Erkenntnisse über die Bedeutung des Ammoniaks ist das komplexe metabolische Geschehen, das nur in einer Vielzahl von Abhandlungen jeweils angeleuchtet werden konnte, die relativ große methodische Fehlerbreite der Ammoniakmessungen und die zu geringe Beachtung von Durchgangssyndromen an somatischen Kliniken. (Siehe Tab. LXXXIV). Die in den vorhergehenden Kapiteln erfolgte Zusammenstellung von Fakten ermöglicht klare Aussagen über die Bedeutung des Ammoniaks. Nahezu alle Meßergebnisse wurden neu interpretiert und auf der Grundlage der großen Literaturrahmenübersicht zu einer so übersichtlich wie nur möglichen beweis-schlüssigen Einheit integriert. Aus diesem Grund nimmt das nun folgende Kapitel einen mehr lehrbuchartigen Charakter an und will dadurch eine Übersicht über die wissenschaftlich gesicherten Kenntnisse der pathophysiologischen Wirkung und klinischen Eigentümlichkeiten des Ammoniaks geben.

Schwierigkeiten der		
Messung	Metabolik	Klinik
großer methodischer Fehler der Ammoniak-Messung	Ammoniak einfachste metabolische Transportform des Stickstoffs	Durchgangssyndrome (reversible Enzephalopathien)
relativ wenige Untersuchungen	komplexes metabolisches Geschehen von Bedeutung für die gesamte Pathophysiologie	Geringe Erfahrung an somatischen Kliniken Symptome werden oft nicht notiert
Literatur	verstreute Einzeluntersuchungen über viele klinische und vorklinische Disziplinen keine Übersicht in der Weltliteratur	
Integration der induktiv gewonnenen Ergebnisse	mosaikartige Neuinterpretation unter Berücksichtigung bewiesener Erkenntnisse	

Tab. LXXXIV. Gründe für die Unsicherheit in der Literatur über die Bedeutung des Ammoniaks.

2 Bedeutung des physiologischen Kreislaufs des Ammoniaks

Der Ammoniak ist die einfachste metabolische Transportform des Stickstoffs im Körper. In Niere, Muskulatur und Gehirn wird er leicht zu Aspartat, Glutamat oder Glutamin verarbeitet, um dann in der Leber zu Harnstoff entgiftet zu werden. Die Leber vermag aber auch den Ammoniak direkt in Harnstoff umzuwandeln. Dieser Harnstoff wird durch die

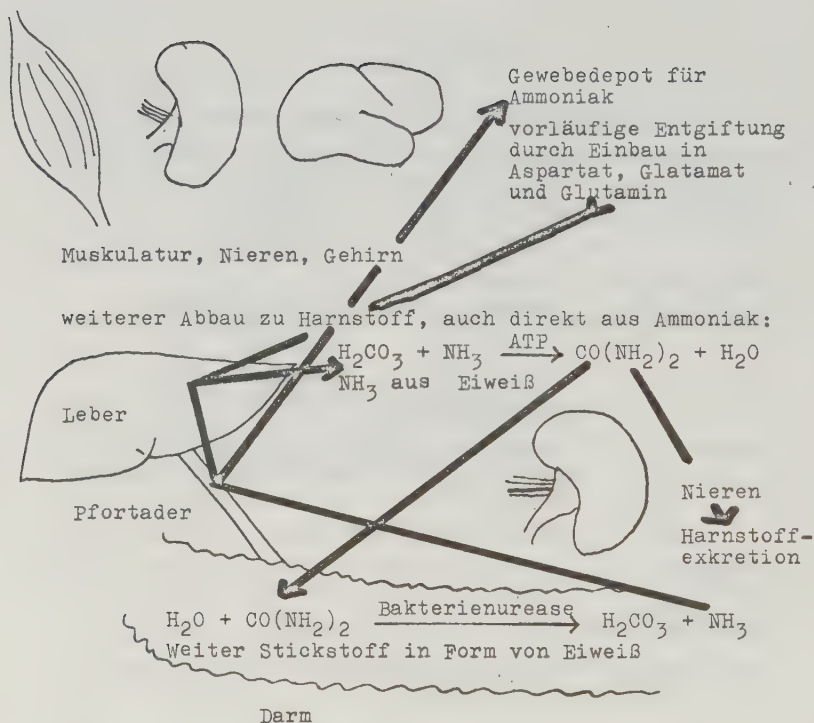


Abb. 103. Physiologischer Kreislauf des Ammoniaks.

Niere ausgeschieden. Zu einem Teil wird er jedoch auch in den Darm ausgeschieden und dort durch die Bakterienurease wieder in Ammoniak gespalten, wodurch der Ammoniak erneut über die Pfortader in den Kreislauf gelangt. Dieser physiologische Kreislauf des Ammoniaks, der in Abb. 103 dargestellt ist, ermöglicht im pathologischen Fall die metabolische Ammoniakintoxikation bei Beeinträchtigung der Leberentgiftungskapazität und der Nieren-Harnstoffausscheidung

Mechanismus der Ammoniakvergiftung	Klinische Beispiele	
Mangelnde Harnstoffsekretion in den Nieren	bei Urämie, Nephritis, Nephrose	führt über den physiologischen Kreislauf des NH_3 zur metabolischen Intoxikation
Intoxikation		
von innen	Eiweißzerfall bei Ösophagusblutungen, Darmnekrose, Eiweißzerfall bei Infektionskrankheiten	
von außen	Eiweißbelastung mit der Nahrung, NH_3 -Gasvergiftung (?), Salmiakgeisteinnahme in suicidalen Absicht	
Metabolische Hemmung der Harnstoffbildung der Leber		
direkt	Harnstoffzyklusenzymdefekt, Leberzellzerfall bei Hepatitis, metabolische Belastung durch Anämie, Hypoxie, Elektrolytstörung, Schock verschiedenster Genese, Infektion, Allergie, gastrointestinale Blutung, Zellzerfall bei chirurgischen Eingriffen, Anästhetika, Sedativa, Carboanhydrasehemmer	
indirekt	vasculäre Ausschaltung des Leberparenchyms bei Zirrhose, extrahepatischem portalem Block, Eckscher Fistel, cardiopulmonalem Rückstau (Herzinsuffizienz, Allergie, Fremdkörper in der Lunge, Asthma bronchiale, Emphysem, Bronchitis, Pneumonie)	

Tab. LXXXV. Pathophysiologische Ammoniakintoxikationsmöglichkeiten.

oder bei Resorption von Eiweißmengen im Darm, sei es durch Nahrung, geschwürigen Zerfall oder Blutungen. Aus der pathophysiologisch leicht einsehbaren unübersehbaren Fülle von Ammoniakintoxikationsmöglichkeiten gibt Tab. LXXXV einen kleinen Ausschnitt. Klinisch wichtig und interessant sind hierbei nicht nur die Zirrhose, Hepatitis, Ösophagusblutungen und Nephrose sondern auch cardiopulmonale Erkrankungen, Infektionskrankheiten und Darmerkrankungen.

3. Vorbedingungen für das Verständnis der metabolischen Ammoniakintoxikation

Voraussetzung zum Verstehen der metabolischen Dynamik der Ammoniakvergiftung sind Kenntnisse über die akute metabolische Ammoniakvergiftung, die Interpretation von Ammoniakwerten, die Pathophysiologie des Ammoniumions und die Kenntnis von den Durchgangssyndromen. (Siehe Tab. LXXXVI).

4. Diskussion der Zusammenhänge zwischen Funktionspsychosen und metabolischer Ammoniakintoxikation

Die Kenntnis der Durchgangssyndrome und Funktionspsychosen (beides nach WIECK 1967) ist der Schlüssel zum Verständnis der der Ammoniakintoxikation etwa parallel verlaufenden klinischen Symptomatik. Unter Durchgangssyndrom (reversible Enzephalopathie) ist die zeitlich verschieden schnell ablaufende Symptomatik bei Störung der Gehirnfunktion zu verstehen. Eine Übersicht über diese Verhältnisse gibt Abb. 104. Während die verschiedenen Schweregrade

Erforderliche Grundlagen	
Themenbereiche	Wichtige Gesichtspunkte
Metabolische Dynamik	Physiologischer Kreislauf, Verbindung zum Trikarbonsäurezyklus, Harnstoffzyklus
Akute metabolische Ammoniakintoxikation	3 Phasen I. Gewebeeinlagerung II. Glutaminbildung III. Harnstoffbildung
Interpretation der Ammoniakwerte	arteriovenöse Differenz, Abfallgeschwindigkeit, Ammoniakbelastung, Berücksichtigung anderer Krankheiten (Leber, Niere, Herz, Lunge, Anämie, Infektion)
Pathophysiologie des Ammoniaks	metabolische ATP-Reduzierung bewirkt Katecholaminfreisetzung mit Erhöhung von Blutglukose, Blutdruck, Auslösung des Lungenödems, klinisch das Durchgangssyndrom
Durchgangssyndrome	reversible Enzephalopathie, klinische Symptomatik geht mit allen Übergängen von leichter Erschöpfbarkeit bis hin zum schwersten Koma

Tab. LXXXVI. Grundlagen zum Verständnis der metabolischen Ammoniakintoxikation.

des Durchgangssyndromes bei der Narkose sehr schnell durchschritten werden, so geht es bei der Alkoholintoxikation langsamer und stagniert fast bei chronischen Vergiftungen im Zusammenhang mit z. B. cardiopulmonalen Erkrankungen. Bei irreversiblen Gehirnschädigungen wie z. B. im Zusammenhang mit der chronischen Ammoniakintoxikation bei der Eckschen Fistel kommt es zur irreversiblen Funktionspsychose (irreversible

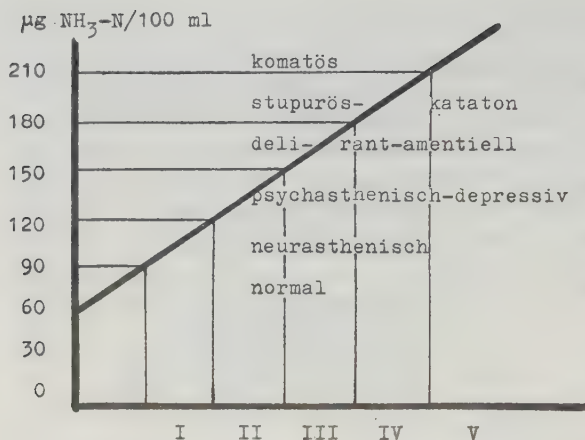


Abb. 104. Symptomatik des Ammoniakintoxikations-durchgangssyndroms in Abhängigkeit vom venösen Blutammoniakspiegel. (Normalwert 60-80 $\mu\text{g}/\text{NH}_3\text{-N}/100\text{ ml}$ bei Austreibungsmethoden. Bei Ionenaustausch² und enzymatischen Methoden gleicher Kurvenverlauf mit entsprechend niedrigerem Ausgangswert).

Enzephalopathie). Dies schließt natürlich nicht aus, daß auch bei diesen Patienten zusätzlich ein Durchgangssyndrom vorliegt. Eine kurze Einteilung der Funktionspsychosen gibt Tab. LXXXVII. Da man an somatischen Kliniken relativ unerfahren in psychiatrischen Symptomen ist und die somatische Heilung im Mittelpunkt des Interesses steht, werden oft gerade die psychischen Symptome leichter und mittelschwerer Durchgangssyndrome gern übersehen oder nicht für notierendenswert gehalten. Eine Aufstellung über diese Symptome findet sich in Tab. LXXXVIII. Aus diesem Beobachtungsfehler ergeben sich deshalb auch Interpretationsschwierigkeiten über die Giftwirkung des Ammoniaks. Der Patient befindet sich bereits vor dem schweren Präkoma in einem mittelschweren

Funktionspsychosen

reversible Durchgangssyndrome (reversible Enzephalopathie)	irreversible organische Hirnver- änderung (irreversible Enzephalo- pathie)
--	--

Beispiele

Metabolische Ammoniakintoxikation

Durchgangssyndrome cardiopulmonaler Er- krankungen, Präkoma und Koma hepaticum,	Enzephalopathie bei Eck- scher Fistel und Harnstoffzyklusenzymdefekt
---	--

Veränderung

NH ₂ -Blutspiegelerhöhung Ödem der Astrozyten ATP-Erniedrigung im Gehirn	Neuronendegeneration ver- schieden großen Umfangs, Astrozytenveränderung zur Alzheimer Typ II Glia
---	---

Weitere Beispiele

bedingen Durchgangs- syndrome	{ Tumoren vaskuläre Verschlüsse Blutungen Traumata Schock Anaesthesie Insulin	bedingen irreversible Enzephalopathie
-------------------------------------	---	---

Therapeutische Möglichkeit

oft gut	keine
keine, außer evt. Ödem	Histologische Hirnveränderungen vorhanden

Gemeinsames Auftreten

selten	oft, in Abhängigkeit von der Grundkrankheit
--------	--

Verlauf

akut, auch chronischer Verlauf möglich	chronisch (entscheidend ist jedoch die Irreversi- bilität)
---	--

Tab. LXXXVII. Kurze Einteilung der Funktionspsychosen.

Orientierung verschlechtert sich	Name ("Wie heißen Sie?") Ort ("Wissen Sie, wo Sie sich befinden? In welchem Ort liegt das Krankenhaus?") Zeit ("Welche Jahreszeit haben wir, welchen Monat, welchen Tag?")
Intellekt verschlechtert sich	kleine Rechenaufgaben (3 x 10, 5 x 33 ?) bereiten zunehmend Schwierigkeiten, gleichfalls rückwärts abziehen ("Bitte ziehen sie immer 13 von 210 und dem erhaltenen Ergebnis ab.")
Sprache	zunehmend langsamer, verwaschener
Ausdrucksmöglichkeiten	nehmen stark ab. Der Patient kann seine Krankheit nicht mehr beschreiben.
Schrift	zunehmend fahriger bis unleserlig
Gedankenwelt	abgestumpft, flach euphorisch, Neigung zu Perseveration, kritiklose Kollaboration bei der Untersuchung, manchmal paranoide Gedanken
Schlaf gestört	Schlaf-Wachrhythmus ist gestört, Perioden der Wachheit und der Hypersomnie folgen einander

Tab. LXXXVIII. Symptomatik bei leichtem und mittelschwerem Durchgangssyndrom.

Durchgangssyndrom und kann deshalb nicht als "normal" bezeichnet werden. (Siehe dazu Abb. 105). Im mittelschweren und schwersten Ammoniakintoxikationsdurchgangssyndrom, nämlich im Präkoma und Koma hepaticum kommt es zu Wadenkrämpfen, positivem Babinski-Zeichen und terminal zu Hyperpyrexie als Zeichen von Stammhirnschädigung. (Siehe dazu Tab. IXC). Die chronische Ammoniakintoxikation führt am Gehirn zu einer diffusen Veränderung der Astrozyten zum Alzheimer Typ II und zu neuronaler Degeneration insbesondere am Neocortex. (Siehe dazu Tab. XC).

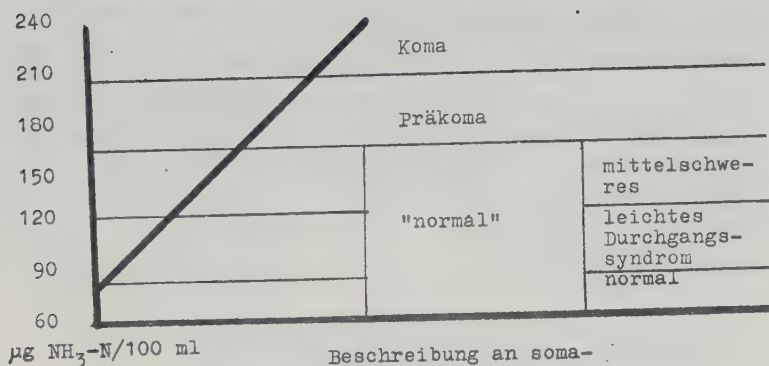


Abb. 105. Auswirkungen des Beobachtungsfehlers an somatischen Kliniken für die Zuordnung von klinischer Symptomatik und venösem Ammoniakwert.

Stadium	Klinische Bezeichnung	Symptome
schweres Durchgangssyndrom	Präkoma hepaticum	Wadenkrämpfe, erhöhter Muskeltonus, Rigidität, evt. seitenverschiedene Reflexe, Taschenmesserphänomen, amentuell-stupurös
schwerstes Durchgangssyndrom	Koma hepaticum	unerweckbar, positiver Babinski, Nystagmus, Ophthalmoplegie, Inkontinenz
	terminal im Koma (Stammhirnschädigung)	Hyperventilation, Hyperpyrexie

Tab. IXC. Symptomatik des schweren und schwersten Durchgangssyndroms bei Ammoniakintoxikation.

Pathologische Veränderungen		
Makroskopisch	Mikroskopisch	
	Neuronen	Astrozyten
Cortexverdünnung, betroffen vor allen Dingen Cortex, Cerebellum, Putamen und Globus pallidus (Veränderungen in den Basalganglien weniger konstant)	neuronale Degeneration mit scholligem Kernzerfall	diffuse, ödematöse Vergrößerung bis auf das 2-3-fache, Umwandlung in den Typ der Alzheimer II Glia, Vermehrung

Tab. XC. Irreversible Schäden bei chronischer metabolischer Ammoniakintoxikation (Eksche Fistel).

5. Phasenverlauf der akuten metabolischen Ammoniakintoxikation

Die akute metabolische Ammoniakintoxikation verläuft in drei Phasen. Zunächst kommt es zu einer relativ gleichmäßigen Verteilung im Gewebe, auch im Gehirn. In Phase II, die nach wenigen Minuten einsetzt, kommt es zur Bildung von Glutamin. Dies tritt insbesondere im Gehirn sehr stark in Erscheinung. In Phase III, die über Stunden dauert, kommt es zum Abbau des Ammoniaks und Glutamins zu Harnstoff in der Leber. (Siehe Abb. 106).

6. Metabolischer Zusammenhang und neuropathologische Konsequenzen der Ammoniakgiftwirkung

Die eigentliche Giftwirkung des Ammoniaks scheint nach den in den vorherigen Kapiteln zusammengefaßten Untersuchungen in seiner Behinderung des Trikarbonsäurezyklus zu liegen. (Siehe dazu Tab. XCI). Zur vorläufigen Ent-

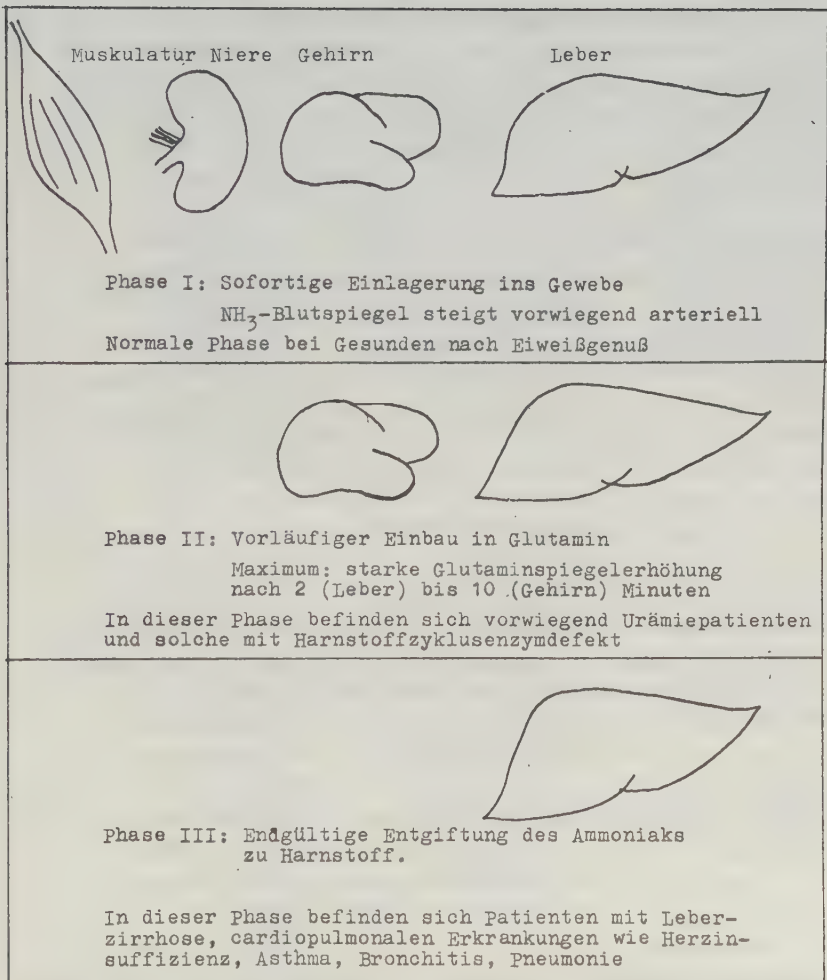


Abb. 106. Die drei Phasen der akuten Ammoniakvergiftung.

Giftwirkung des Ammoniaks

Behinderung des Trikarbonsäurezyklus

Grund	Folgen	Meßwerte
entzieht α -keto-Glutarsäure zur vorläufigen Entgiftung von NH_3 zum Glutamin	schädigt Gehirn-metabolismus, der vom Kohlehydrat-stoffwechsel lebt	arterielles NH_3 > venöses NH_3 , α -keto-Glutar-säure↓, Glutamin↑
Verbrauch von ATP (endergonische Harnstoffbildung und mangelnde Nachlieferung durch Behinderung des Trikarbonsäure-zyklus)	ATP fehlt zur Rege-nerierung des für den Elementarvor-gang der Nerven-erregung wichtigen Acetylcholins (mit Versuch des Ersat-zes durch das Betain γ -amino-Buttersäure)	Leber-ATP↓ Cortex- und Hirnstamm-ATP↓ (gleichfalls sinkt die labilere Energiespeicher-form Phospho-kreatinin in Cortex tex und Stamm) γ -amino-Buttersäu-re↓
	bewirkt Durchgangs-syndrom und infolge Katecholaminaus-schüttung Lungenödem, Hypertension, Leber-Glucose-Ent-speicherung	
(Behinderung des Trikarbonsäure-zyklus)	O_2 -Verbrauch des Nöcortex bereits im mittelschweren Durchgangssyndrom stark erniedrigt	Gehirn- O_2 -Verbrauch brauch↓, Gehirn-Blut-Lak-tat↑ Gehirnblut-Pyru-vat↑
(Behinderung des Trikarbonsäure-zyklus)	Glucoseentspei-cherung der Leber, verstärkte Fett-verbrennung, verstärkter Pen-tosephosphatzyklus	reduzierte Pyridonukleotide in der Leber↓, im Blut: Glucose↑ Ketone↑ Laktat↑ Pentosen↑

Tab. XCI. Die metabolische Behinderung des Trikarbon-säurezyklus bei Ammoniakintoxikation und seine Konsequenzen.

giftung des Ammoniaks durch Einbau ins Glutamin wird dem Trikarbonsäurezyklus die α -keto-Glutarsäure entzogen. Dies ist eine wichtige Schädigung des Gehirnmetabolismus, der fast ausschließlich von Kohlehydratverbrennung lebt. Während das Gehirn normalerweise Ammoniak ins venöse Blut abgibt, so nimmt es bei einer Ammoniakintoxikation sehr stark an der Entgiftung teil, sodaß der arterielle Ammoniakblutspiegel im Gehirn größer ist als der venöse. Die α -keto-Glutarsäure sinkt und das Glutamin steigt entsprechend im Gehirn und Liquor. Da die Harnstoffbildung ein endergonischer Vorgang ist, wird so dem Stoffwechselgeschehen Adenosintriphosphat (ATP) als Energiespender entzogen, das auch schon durch die Behinderung des Trikarbonsäurezyklus mangelhaft nachgeliefert wird. Die Erniedrigung des ATP-Spiegels wurde in der Leber und vor allen Dingen dem Gehirnstamm nachgewiesen. Da insbesondere der Gehirnstamm mit seiner Formatio reticularis für den Wachheitsgrad von außerordentlicher Bedeutung ist wird der Zusammenhang zwischen Durchgangssyndrom und Ammoniakvergiftung deutlich. Da ATP für die Regenerierung von Acetylcholin, das für den Elementarvorgang der Nerven-erregung vonnöten ist, vermindert ist, kommt es auch zu einer Erniedrigung der γ -amino-Buttersäure, die mit ihrer Betastruktur und der aktiven CH_3 -Gruppe eine dem Acetylcholin ähnliche Funktion hat. Im Gehirn läßt sich im zunehmenden Koma ein starker Rückgang des Sauerstoffverbrauchs feststellen, der die Funktionsminderung des größtenteils imponierenden Neocortex anzeigt. Die Schwere des Durchgangssyndroms und Komas ist direkt korreliert mit einer Erniedrigung des Gehaltes an ATP und insbesondere des noch labileren Energiespeichers Phosphokreatinin im Gehirnstamm. Der Glucosespiegel ist erniedrigt. Laktat und Pyruvat sind erhöht als weitere Indizien der Hemmung des Trikarbonsäurezyklus. (Siehe Abb. 108).

Durchgangssyndrom	Veränderung in	
	Cortex	Caudex (Stamm)
mittelschwer (Präkoma)	O_2 -Verbrauch↓ NH_3 ↑ Laktat↑	NH_3 ↑ ATP↓ 15% Laktat↑... Phosphokreatinin (P) P↓ 43 %
↕		
schwer	O_2 -Verbrauch↓ NH_3 ↑ (gering)	NH_3 ↑ (gering)
↕		
schwerst (Koma)	Blutglucose↓ 60% Pyruvat↑	P ↓ 62 % Blutglucose↓ 60 % Pyruvat↑ ATP↓ 28 % P. ↓ 96 %

Abb. 108. ATP-Mangel im Gehirn im Durchgangssyndrom bei metabolischer Ammoniakvergiftung.

Bei Ammoniakvergiftung kommt es zu einer Erniedrigung der reduzierten Pyridonukleotide in der Leber, die für den Trikarbonsäurezyklus wichtig sind. Auch sonst lassen sich Stoffwechselmetaboliten nachweisen, die eine Hemmung des Trikarbonsäurezyklus anzeigen, nämlich eine Erhöhung der Laktat-, Keton- und Pentosewerte. (Siehe Abb. 109).

7. Einfluß von Hormonen auf den Ammoniakentgiftungsstoffwechsel

Hormone üben nur dann einen Einfluß auf die Harnstoffsynthese der Leber aus, wenn sie auf den Glucosegehalt einwirken. Hydrokortison und Insulin wirken leicht anregend durch Steigerung der Gluconeogenese, Adrenalin und Noradrenalin stark hemmend durch die Glucoseentspeicherung der Leber.

Metaboliten im Blut	Mechanismus der Entstehung
Laktat ↑	Hemmung der Dekarboxylation von Pyruvat
Ketone ↑	Ankurbelung des Fettstoff- wechsels
Pentosen ↑	Ankurbelung des Pentosephosphat- zyklus
Glukosewerte ↑	Leberentspeicherung durch Katecholaminfreisetzung infolge ATP-Mangels

Abb. 109. Im Blut nachgewiesene Stoffwechselmetaboliten, die bei Ammoniakintoxikation infolge der Hemmung des Trikarbonsäurezyklus auftreten.

8. Konsequenzen der Ammoniakintoxikation für Blutglukose, Hypertonie und Lungenödem

Der ATP-Mangel bei Behinderung des Trikarbonsäurezyklus durch Ammoniakvergiftung hat äußerst wichtige Konsequenzen. Er bewirkt eine physiologisch aktive Freisetzung von Katecholaminen aus den Speichergranula. (Siehe Tab. XCII). In der Glucoseentspeicherung der Leber und der hypertensiven Wirkung dürfte die Erklärung für unverständliche Blutzucker- und Blutdruckschwankungen bei Patienten mit kardial bedingtem Leberrückstau und Ammoniakintoxikation als Folge davon liegen. Der wichtigste Aspekt scheint jedoch darin zu liegen, daß eine Erklärung für die Auslösung des Lungenödems und für seine Behandlung gefunden sein dürfte. Im Tierversuch ließ sich nämlich das zum Tode führende Lungenödem nach letaler metabolischer Ammoniakintoxikation durch Gabe von β -Rezeptorblockern Butidrin (12 mg/kg i.p.) und Propranolon (4mg/kg i.p.) zu 93 respektive 96 % verhindern. (Siehe Abb. 110).

Organ	Wirkung
Atrium	positiv inotrop und chronotrop
Aorta	hyperton
Ileum	zunächst hyperton, dann entspannend
Ganztier	permanent hypertensiv
Leber	
Ganztier	Blutglucose erhöhend
Leberschnitt	Glucosegehalt senkend
Lunge	Lungenödem. (Bekämpfung durch β -Rezeptorblocker)

Tab. XCII. Der Katecholamin freisetzende Effekt metabolischer Ammoniakintoxikation.

9. Bedeutung der saueren Dialyse des Ammoniaks

Auch das Dissoziiervermögen von Ammoniak durch permeable Membranen hat große Bedeutung. Da nicht dissoziiertes Ammoniak leicht lipoidlöslich ist, während das nur wasserlösliche Ammoniumion von nur geringen Porenquerschnitt biologischer Membranen zurückgehalten wird, reichert sich Ammoniak bei einem pH-Gradienten von 1 etwa um das 10-fache auf der Seite des niedrigeren pH-Wertes eines Systems an. Eine Aufstellung über die Konsequenzen zeigt Tab. XCIII. Bei Leberzirrhose mit vorwiegend Alkalose wird also bei einer sich nur gering andeutenden Ammoniakblutspiegelerhöhung eine wesentlich stärkere intrazelluläre Ammoniakintoxikation vorliegen. Zur Ansäuerung des Blutes sollte nicht Ammoniumchlorid verwendet werden, da nur die Cl^- -Ionkomponente von Bedeutung ist. Zu empfehlen wäre salzsaueres Arginin, das gleichzeitig neben der saueren Dialyse von Ammoniak aus dem Zellinnern ins Blut zur Verarbeitung dieses

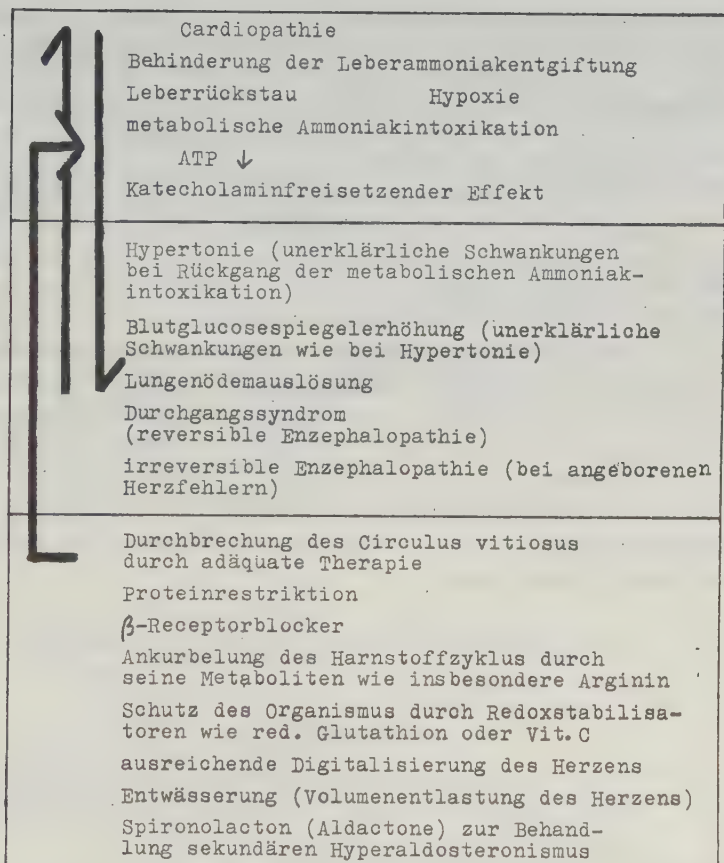


Abb. 110. Der Circulus vitiosus metabolischer Ammoniakintoxikation bei Cardiopathie und seine therapeutische Durchbrechung.

Prinzip der saueren Dialyse des Ammoniaks in einem durch eine semipermeable Membran getrennten System einer wäßrigen Lösung	
ph-Erniedrigung einer Seite	vermehrte Dissoziation in Ammoniumionen
relativer Mangel an undissoziiertem Ammoniak	Ausgleich durch leichte Löslichkeit durch Lipidmembranen
Verhinderung des Ausgleichs für Ammoniumionen durch geringe Porenquerschnittsfläche	
Konsequenzen	
Klinisch bei Alkalose (oft bei Zirrhose)	intrazellulär saure Ammoniakdialyse mit verstärkter intrazellulärer Giftwirkung bei relativ niedrigem Ammoniakblutspiegel
Therapeutisch	
ph-Erniedrigung durch	NH_4Cl ungünstig, da dies zu zusätzlicher Ammoniakbelastung führt salzsauerer Arginin günstig, da neben der ph-Erniedrigung mit saurerer Dialyse aus den Zellen ins Blut der Harnstoffzyklus zum Abbau des Ammoniaks angeregt wird
Darmdialyse durch	Ansäuern mit <i>Lactobacillus acidophilus</i> Lactulose (erzeugt milde, saure Diarrhoea) Dialysierflüssigkeit mit ph 3,5 - 5,1 (z. B. Impersol ermöglicht Rückkehr aus dem Koma hepaticum)

Tab. XCIII. Prinzip und Konsequenzen der saueren Dialyse des Ammoniaks.

Ammoniaks durch Anregung der Harnstoffsynthese beiträgt. Bei respiratorischer Azidose mit CO_2 -Partialdruckerhöhung findet allerdings keine saure Dialyse statt, da nur ein geringer ph-Gradient vorhanden ist. Es kommt im Gegenteil zu einer Überlagerung der toxischen Wirkung von CO_2 und NH_3 . Die Giftigkeit unterschiedlicher Ammoniumsalze nimmt demnach mit steigender Blut-ph-Erhöhung zu. Da Puffersalze wie Laktat, Phosphat und Bikarbonat den ph-Gradienten des Blutes beim Gesunden wenig ändern, kommt diesen Salzen die geringste konvulsive Wirkung zu. Das Prinzip der sauren Dialyse kann auch im Darm angewandt werden, sei es daß durch Gabe von *Lactobacillus acidophilus* ein saures Milieu erzeugt wird oder daß durch Lactulose die Darmbakterien eine milde, saure Diarrhoea hervorrufen. Auch durch Dialysierflüssigkeit von niedrigem ph wie z. B. Impersol mit ph 3,5 läßt sich ein ausgezeichnete Effekt erreichen mit Rückgang von Durchgangssyndromen nach Ammoniakintoxikation.

10. Ammoniakdurchgangssyndrom zur Behandlung von Depression

Therapeutisch kann das Ammoniakdurchgangssyndrom auch zur Behandlung von Depressionen angewandt werden. Bei Gabe von 15 ml 5-%-iger Ammoniumchloridlösung i.v. kommt es nur zu einem kurzzeitigen Gefühl drohender Ohnmacht als Zeichen eines Durchgangssyndroms. Am EEG finden sich nach 15-20 sec δ -Wellen und nach weiteren 10-15 sec bereits wieder normale Ableitungen.

Auslösende Noxe des Durchgangssyndroms	Ammoniakblut- spiegel		Behandlung
	Blut	Gehirn	
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	$\text{NH}_3 \uparrow$	$\text{NH}_3 \uparrow$	L-Arginin L-Citrullin
Insulin	$\text{NH}_3 \uparrow$	$\text{NH}_3 \uparrow$	L-Arginin
Pentylentetrazol	$\text{NH}_3 \uparrow$	$\text{NH}_3 \uparrow$	L-Arginin L-Citrullin
Äthernarkose	$\text{NH}_3 \uparrow$		L-Arginin L-Citrullin
direkte und indirekte Leber-Harnstoffent- giftungsbehinderung	$\text{NH}_3 \uparrow$	$\text{NH}_3 \uparrow$	Harnstoffzyklus- metaboliten i.v. Redoxstabilisatoren

Tab. XCIV. Gleichartigkeit von Durchgangssyndromen nicht nur in der Symptomatik sondern auch im Blutammoniakspiegel und der erfolgreichen metabolischen Behandlung im Versuch.

11. Zusammenhang zwischen Komaformen verschiedener Genese und Ammoniakintoxikation

Daß auch Zusammenhänge zwischen Ammoniakintoxikation und anderen Komaformen bestehen wird außer durch die gleichartige Symptomatik des Durchgangssyndroms durch die geglückte Behandlung mit Harnstoffsyntheseakzeleratoren bestätigt. (Siehe Tab. XCIV).

12. Einfluß der Nierenfunktion auf die metabolische Ammoniakintoxikation

Die Nierenausscheidung von Ammonium verläuft nur mit ganz geringfügig metabolisch bedingter Verzögerung ähnlich wie die des Kreatinins. Durch Isotopmarkierung

Metaboliten	gesundes Gehirn	urämisches Gehirn
O ₂ -Verbrauch	normal	gesenkt
Glukosegehalt	normal	gesenkt
Glutaminsäure	dient mit seiner glukoplastischen Wirkung der Ankurbelung des Kohlehydratstoffwechsels	dient der Entgiftung von NH ₃
	NH ₃ -Produktion	NH ₃ -Bindung
Glutaminsäuregehalt	normal	gesenkt
NH ₃ -Gehalt	arteriell < venös	arteriell > venös

Tab. XCV. Die Ammoniakentgiftung bei Urämie.

konnte bewiesen werden, daß beim Zirrhotiker keine erhöhte Ausscheidung stattfindet. Damit ist jedoch nicht gesagt, daß nicht die Niere trotzdem zur metabolischen Entgiftung einen quantitativ bedeutsamen Beitrag zu leisten vermöchte. Bei Urämie kommt es durch den Circulus vitiosus der beständigen Ammoniakintoxikation zu einer starken Entgiftungsreaktion des Gehirns. (Siehe Tab. XCV). Da bei Urämie Stickstoff nur sehr schlecht aus dem Stoffwechselgeschehen entzogen werden kann, führt bei diesen Patienten eine normale Eiweißdiät zu einer starken Ammoniakvergiftung. Bei zwei erwachsenen Urämikern reichten 30 g Protein/die über Monate hinaus zur Erhaltung der Stickstoffbilanz. Der Einfluß der Carboanhydrasehemmer auf die Toxizität von Ammoniak ist unklar. Wichtig ist hier der jeweilige Einfluß auf den Blut-ph. Bei Erniedrigung kommt es zur saueren Dialyse des Ammoniaks.

13. Ammoniakvergiftung im Blutungsschock .

Auch das Phänomen, daß der Patient bei Blutungsschock immer tiefer in den Schock gerät, scheint durch eine zunehmende Ammoniakvergiftung bei erniedrigtem Hämoglobingehalt des Blutes bewirkt zu sein. Die Konsequenz muß sein, daß neben der Blutrestitution vor allen Dingen auch Arginin zur Ammoniakentgiftung gegeben wird.

14. EEG beim Ammoniak-Durchgangssyndrom

Im Ammoniak-Intoxikations-Durchgangssyndrom kommt es zu einem Verlassen des Berger-Rhythmus im EEG mit der α -Frequenz von 8-11 Wellen/sec zu δ -Wellen mit einer Frequenz von <4 Wellen/sec. Bei der Augenöffnungsreaktion wird die Hintergrundaktivität nicht mehr nachgewiesen. Die Störung schreitet frontal über zentral nach okzipital fort. (Siehe Tab. XCVI).

15. Problem des methodischen Fehlers bei der Blut-ammoniakbestimmung

Wegen des großen methodischen Fehlers bei der Blut-ammoniakbestimmung muß der Normalwert von Laboratorium zu Laboratorium neu bestimmt werden. Es besteht in der Literatur nur Einigkeit darüber, daß ein Ammoniakwert im Blut von über $100 \mu\text{g NH}_3\text{-N}/100 \text{ ml}$ pathologisch ist. Das Hauptproblem ist die Verhinderung der Neubildung von Ammoniak in Blutproben aus Eiweiß, Glutamin

Stadium des Durchgangssyndroms	EEG-Veränderungen	
	Frequenz	Amplituden
normal	keine	keine
leicht (I)	6-7/sec bei einer Zweitaktivität von 1,5-3/sec	keine
mittelschwer (II)	schnelle Aktivität	diffus niedrige Amplitude
	schnelle, gemischte Aktivität	
schwer (III)	vereinzelt 4-7/sec	
	langsame Aktivität mit überlagerter schneller Aktivität	
	häufig theta-Wellen mit einer Frequenz von 4-7/sec	
sehr schwer (IV)	abnorm langsame Aktivität mit 1,5-7/sec	
schwerst (V) (Koma hepaticum)	Unterdrückung normaler Komponenten	teils hohe Amplituden mit irregulärem, unorganischem Rhythmus,
	0,5 - 7/sec	öfters spikes
	0,5 - 4/sec	
	5-6/sec	

Tab. XCVI. Das EEG im Durchgangssyndrom bei metabolischer Ammoniakintoxikation infolge Zirrhose. Aufstellung unter Verwendung der Ergebnisse von FAZEKAS et al., 1956.

und Fibrin. Die Neubildung ist fermentbedingt. Sie erfolgt bei verschiedenen Blutproben in etwa gleicher Menge, sodaß der Blutammoniakunterschied auch 7 Tage später nach Neubildung von etwa 1000 μg $\text{NH}_3\text{-N}$ /100 ml noch

erhalten ist. Durch Heparinisieren läßt sich Blut bei minus 20-25°C etwa 8 Tage bei konstantem Ammoniakblutspiegel aufbewahren. In den Erythrozyten befindet sich etwa 2-3 mal mehr Ammoniak als im Plasma. Diese Differenz dürfte bei der alkalotischen Stoffwechsellaage von Zirrhotikern noch größer sein.

16. Empfehlenswerte Methoden der Ammoniakbestimmung und ihre Normalwerte

Es gibt drei grundsätzlich verschiedene Arten von Methoden der Ammoniakbestimmung, nämlich die älteren Austreibungsmethoden und die neueren Ionenaustausch- und enzymatischen Verfahren. Bei den älteren Austreibungsverfahren muß zunächst der präformierte Ammoniak durch Destillation oder Aeration ausgetrieben werden. Hier treten große Schwierigkeiten in der Festlegung des Endes der Austreibungszeit auf. Prinzipiell sind diese Methoden heute weniger zu empfehlen. Ihr Normalwertsbereich liegt bei 60-80 $\mu\text{g NH}_3\text{-N}/100\text{ ml}$. Diese Methoden vermögen geringere Schwankungen etwa bei cardiopulmonalen Erkrankungen erst nach Ammoniakbelastung zu entschleiern. Eine weitere Fehlerquelle liegt im Entstehen von Ammoniak aus Glutamin oder Protein nach Zugabe von Alkali oder bei Präzipitation von Eiweiß. Die Proben haben jedoch in letzterem Fall den Vorteil der längeren Aufbewahrungsdauer und der Möglichkeit für das Laboratoriumspersonal, die Proben ohne zeitlichen Stress zu verarbeiten. Von den in Tab. XCVII aufgeführten Ammoniakbestimmungsmethoden sind die Kationenaustausch- und die enzymatische Methode zu empfehlen. Besser als mit keiner Bestimmung fährt man jedoch auch mit den älteren Austreibungsmethoden,

Autoren	Eigentümlichkeiten	Schwierigkeiten oder Vorteile	Wiedergewinnungsrate	Normalwert im venösen Blut in $\mu\text{g NH}_3\text{-N/100 ml}$
Austreibungsmethoden				
VORMITTAG et al., 1956	Modifikation von CONVAY-Methode	Diffusionszeitfestsetzung schwierig	mittelmäßig	73 ± 13
BALLOT et al., 1965	Präzipitation mit Trichloressigsäure	kann 1 Woche aufbewahrt werden	gut	$53 \pm 12,5$
GANGOLLI et al., 1966	Präzipitation mit Hg-Pb-Azetat	nur 30 Minuten Diffusionszeit	gut	$42 - 51,1$
Ionenaustauschmethoden				
MILLER et al., 1963	Kationen-austausch	geeignet für kleine Laboratorien	sehr gut	33 ± 9
FENTON 1962	Heparinisierung des Plasmas	ideal niedriger Normalwert	außerordentlich gut	16,2
Enzymatische Bestimmung				
MONDZAC et al., 1965	Verwendung der Glutaminsäuredehydrogenase	akzeptabler Normalwert	gut	49 ± 21

Tab. XCVII. Vergleich moderner Ammoniakbestimmungsmethoden unter Angabe der venösen Normalwerte.

da man durch Verlaufsmessungen insbesondere nach Behandlung mit Harnstoffsyntheseakzeleratoren doch sehr wohl allgemeingültige und wissenschaftlich relevante Werte gewinnen kann.

17. Die Interpretation von Ammoniakwerten

Bei der Interpretation der Ammoniakwerte ist die Stoffwechselsituation stets mit zu berücksichtigen. Hier steht eine Behinderung der Leber immer im Blickpunkt des Interesses, sei es durch Zirrhose, Hepatitis, Anoxie und cardiogenen Leberrückstau oder etwa bei Belastung durch Eiweißzerfall im Darm. Die Größe der arteriovenösen Differenz gibt bei erhöhten Ammoniakblutwerten einen Aufschluß über die Füllung der Gewebedepots mit Ammoniak. Bei Ammoniakbelastung zeigt die Schnelligkeit des Absinkens auf den Ausgangswert Unterschiede in der Ammoniakentgiftungsfunktion an. Da sich bei dem großen methodischen Meßfehler der Ammoniakbestimmung viele leicht pathologische Werte insbesondere von cardiopulmonalen Erkrankungen im "Normal"-Wertsbereich "verstecken", kann durch Ammoniakbelastung eine diagnostische Entzerrung leicht vorgenommen werden. Hier wie auch bei Verlaufsmessungen insbesondere mit Akzeleratoren des Harnstoffzyklus sind arterielle Messungen nicht unbedingt erforderlich. Auch aus den venösen Blutwerten allein lassen sich klinisch relevante Schlüsse ziehen. (Siehe dazu Tab. XCVIII).

18. Die Behandlung metabolischer Ammoniakintoxikation bei Zirrhose

Bei der metabolischen Behandlung der Ammoniakvergiftung haben sich Metaboliten des Harnstoffzyklus wie auch Redoxstabilisatoren sowohl im Tierversuch als auch in

Blutammoniakwerte Verlauf bei Ammoniumbelastung		Mögliche Rückschlüsse auf die Ammoniakentgiftung
hohe Blutwerte		starke metabolische Vergiftung
normale Blutwerte	Überschreiten der pathologischen NH_4 -Wertsschwelle ($100 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei Austauschmethoden)	leichte metabolische Ammoniakintoxikation mit Durchgangssyndrom, Blutzuckererhöhung und Blutdruckerhöhung
normale Blutwerte		waren erhöht, wenn sie bei metabolischer Behandlung der Ammoniakintoxikation sinken
niedrige Blutwerte mit geringer arteriovenöser Differenz	überschreitet nicht die pathologische Grenze	normal
hohe Blutwerte mit großer arteriovenöser Differenz	schneller Rückgang in den Normalwertsbereich	geringe Depotfüllung und gute Ammoniakentgiftung
	langsamer Rückgang in den Normalwertsbereich	geringe Depotfüllung, schlechte Ammoniakentgiftung
hohe Blutwerte mit geringer arteriovenöser Differenz	langsamer Rückgang zum Normalwertsbereich	als Zeichen der Ammoniakentgiftungsinsuffizienz
	verschieden schneller Rückgang zum Ausgangswert	Stärke der Ammoniakentgiftungsinsuffizienz proportional zur Zeitdauer der Rückkehr zum Ausgangswert
Normalwert um $30-50 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ erhöht		leichtes bis mittelschweres Durchgangssyndrom
$50-100 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ erhöht		schweres Durchgangssyndrom
$> 100 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ erhöht		schwerstes Durchgangssyndrom

Tab. XCVIII. Interpretation der Ammoniakmeßwerte.

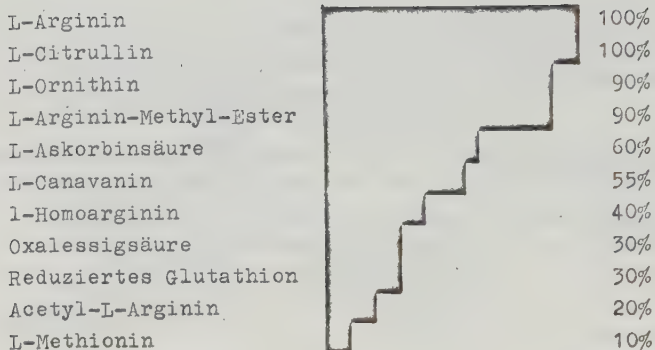


Abb. 111. Schutzeffekt bei letaler metabolischer akuter Ammoniakintoxikation. Werte von ROBERGE et al., 1968. Gegeben wurden Ratten 6 Millimol/kg i.p., von Arginin und Ornithin nur 3 Millimol/kg.

der Praxis bewährt. (Siehe Abb. 111). Der Schutzeffekt von reduziertem Glutathion und l-Ascorbinsäure beruht auf ihrem hohen Redoxpotential. Damit werden wahrscheinlich Pyridonukleotide vor der Reduktion geschützt. Ebenfalls wirkt 1 g Vit. C i.v. selbst bei Leberzirrhose noch stark ammoniakspiegelerniedrigend. (Siehe Tab. IC). Die Metaboliten des Harnstoffzyklus wirken über eine Steigerung des Harnstoff-Stoffwechsels, wobei Arginin 200 %, Zitruillin 120 % und Ornithin 90 % steigernd wirkt. Dieser Wirkungsmechanismus konnte durch eine Reihe von Versuchen geklärt werden. Sehr schön gelang auch der Nachweis dadurch, daß Hühner wegen ihrer Unfähigkeit Harnstoff zu produzieren nicht geschützt werden konnten. Selbst bei Zirrhose erweist sich die Gabe von Harnstoffzyklusmetaboliten als sinnvoll, da die Harnstoffzyklusenzymaktivität stark herabgesetzt ist. Durch Kombination von Harnstoffzyklusmetaboliten läßt sich

Krankheit	venöse Ammoniakblutspiegelniedrigung in % des Ausgangswertes	
	minimal	maximal
gesunde Personen	19	40
Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose		
hypertrophisch	20	75
atrophisch	4	39

Tab. IC. Ammoniakspiegelsenkung im venösen Blut drei Stunden nach Gabe von 1 g Vit. C i.v. unter Verwendung von Werten von WARTER et al., 1966.

eine gesteigerte Wirkung erzielen. Dies ist bei denjenigen Metaboliten zu empfehlen, die Stickstoff enthalten und damit auch eine neuerliche Belastung des Körpers mit Stickstoff bedingen können. Eine Aufstellung über die Wirksamkeit von Arginin bei verschiedenen Leberkrankheiten zeigt Tab. C.

19. Die Behandlung der Ammoniakintoxikation bei cardiopulmonalen Erkrankungen

Auch bei Patienten mit cardiopulmonalen Erkrankungen kommt es zur Blutammoniakerrhöhung und zum Durchgangssyndrom. Das Durchgangssyndrom dieser Patienten erklärt auch deren passagere Verwirrungszustände. Hier handelt es sich wohl weniger oft um zerebrale Durchblutungsstörungen als um Durchgangssyndrome infolge Ammoniakintoxikation. Ein leichtes Durchgangssyndrom konnte bei arteriellen Ammoniakwerten von 133 mg /100 ml festgestellt werden. (Siehe Tab. CI). Bei Pneumonie, Bronchi-

Behandelte Krankheiten	
Zirrhose mit Aszites	blutenden Ösophagusvarizen portocavalem Shunt splenorenalem Shunt
Bantisyndrom	mit portocavalem Shunt
Lymphosarkom	mit Metastasen und Aszites und akuter gelber Atrophie
Hepatitis	homologer Serumikterus infektiöse Hepatitis
Erzielte klinische Verbesserung	
Rückgang des Durchgangssyndroms	
Blutammoniakspiegel im Durchschnitt in mg/100 ml	
vor der Behandlung	nach Behandlung
450	150
Rückgang des Reststickstoffs (Werte in mg/100ml)	
vor der Behandlung	nach Behandlung
75	43
Zusammensetzung der Infusionen	Menge Arginin/die
5% L-Arginin-Hydrochlorid	25 g
in 10%-iger Dextroselösung	

Tab. C. Wirksamkeit einer Arginingabe bei Menschen mit Leberkrankheit. Werte von NAJARAN et al., 1956.

Rechtsherzinsuffizienz infolge	Durchgangssyndrom	Durchschnittliche Blut-NH ₃ -Werte
Emphysem	leicht	arteriell
Rheumatismus	bis	133 mg/100ml
Arteriosclerose	mittelschwer	venös
Hypertension		106 mg/100ml

Tab. CI. Durchgangssyndrom bei cardiopulmonalen Krankheiten. Werte nach BESSMAN et al., 1955.

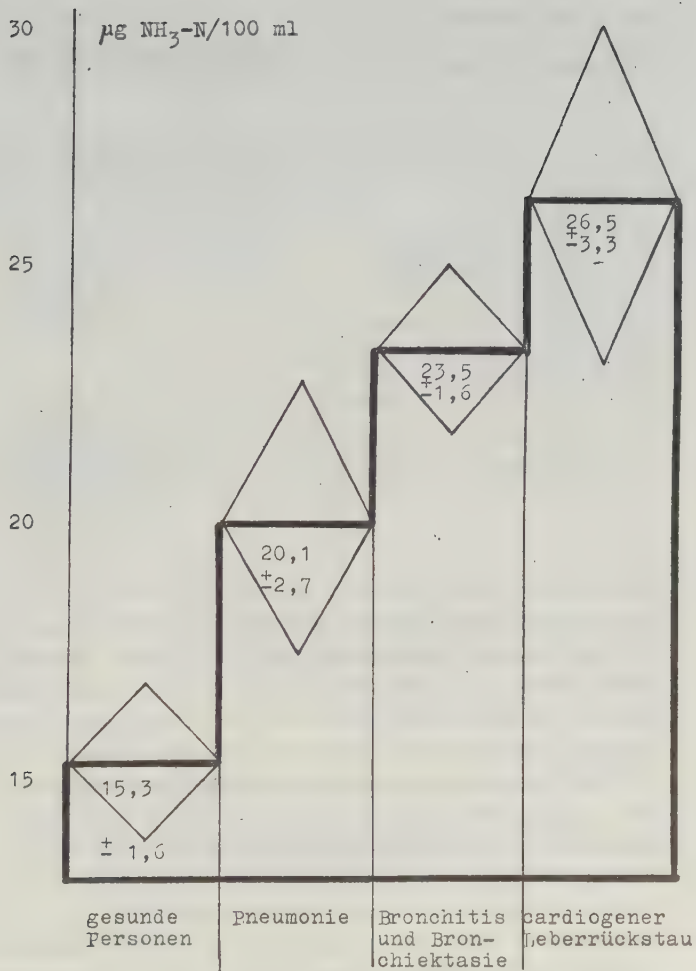


Abb. 112. Ammoniakblutspiegelerhöhung bei cardiopulmonalen Erkrankungen. Werte nach SZAM et al., 1969.

Versuchspersonen	venöse Ammoniakspiegel
Gesunde Personen	26 $\mu\text{g}/100 \text{ ml NH}_3$
Emphysempatienten ohne Leber- oder Herzbeteiligung	42 $\mu\text{g}/100 \text{ ml NH}_3$
Ateminsuffiziente Personen Blut- CO_2 Blut-ph Vitalkapazität Leberbeteiligung (Bromsulfaleinretention)	der Blutammoniakspiegel steigt und fällt proportional zu den links angegebenen Faktoren der Ateminsuffizienz
Emphysempatienten totale Ruheventilationskapazität	

Tab. CII. Metabolische Ammoniakintoxikation bei Lungenemphysem in Abhängigkeit von der Ateminsuffizienz, in Anlehnung an die Ergebnisse von DUTTON et al., 1959.

ektasie und Leberrückstau aus cardiogener Ursache konnte rein statistisch eine deutliche Erhöhung des venösen Blutammoniakspiegels mit einer empfindlichen Ionenaustauschmethode festgestellt werden. Die Verifizierung im Einzelfall müßte durch Verlaufsmessungen und Erniedrigung der Werte nach Therapie bei klinischer Verbesserung gezeigt werden. (Siehe Abb. 112).

Bei Emphysempatienten kommt es zu einer deutlichen Blutammoniakserhöhung bereits durch die Eiweißbelastung mit der Nahrung. Die Höhe des Ammoniakspiegels im Blut ist von der Ateminsuffizienz abhängig.

(Siehe Tab. CII). Gleichfalls kommt es bei chronischer Bronchitits mit akuter Superinfektion mit respiratorischer Azidose als Zeichen der Ateminsuffizienz zu einer starken Steigerung des Blut-Ammoniakspiegels.

Es läßt sich auch zeigen, daß in diesen schweren Fällen eine Beeinträchtigung der Leberfunktion vorliegt.

(Siehe Tab. CIII). Auch bei Patienten mit schwerer cardiogener

Stadium der chronischen Bronchitis	Ammoniakgrenzen im arteriellen Blut in $\mu\text{gNH}_3\text{-N}/100\text{ml}$	Durchgangssyndrom	Klinische Werte
chronisch	19 - 42	leicht	erhöhte Transaminasen GOT 24-39 E/ml GPT 11-27 E/ml
chronisch mit akuter Superinfektion	45 - 91 83 - 110	mittelschwer schwer	GOT 27-106 E/ml GPT 22-94 E/ml GOT 27-1900 E/ml GPT 22-1800 E/ml
Rekonvaleszenz bei chronischer Bronchitis nach akuter Superinfektion	12 - 24	-	GOT 23 E/ml
Allgemein gilt	Ammoniakspiegel steigt mit der Schwere der Atemobstruktion	Schwere des Durchgangssyndroms und Höhe des Ammoniakspiegels sind korreliert	Atemobstruktion; Respiratorische Azidose (Blut-ph erniedrigt, pCO_2 erhöht), erniedrigter pO_2 im Blut, erhöhte Transaminasen

Tab. CIII. Metabolische Ammoniakvergiftung bei chronischer Bronchitis in Abhängigkeit von der Atemobstruktion; in Anlehnung an die Ergebnisse von MORRIS et al., 1965.

respiratorischer Insuffizienz und Herzkrankheit konnten bereits in praxi eine erhebliche klinische Verbesserung und ein Rückgang des Ammoniakspiegels im Blut durch Gabe von Arginin, Ornithin und Citrullin

Krankheiten	Medikamente	Anzahl der Infusionen
schwere respiratorische Insuffizienz, Myocardinfarkt, kompletter atrioventrikulärer Block, ventrikuläre Tachycardie	Infusionslösungen von 250 ml 5-%iger Glucose mit 600 mg Arginin 300 mg Citrulin 300 mg Ornithin	0,5 bis 2/die
Behandlungstage	Durchschnittlicher Reststickstoffwert in mg/100 ml	Durchschnittlicher Blutammoniakspiegel in mg/100 ml
0	75	450
2	64	250
4	59	195
6	-	-
8	43 (9.Tag)	145

Tab. CIV. Die metabolische Behandlung metabolischer Ammoniakintoxikation bei Cardiopathie, unter Verwendung der Ergebnisse von BOSSI et al., 1970.

in Infusionen erreicht werden. (Siehe Tab. CIV). Der metabolischen Behandlung metabolischer Ammoniakvergiftungen bei cardiopulmonalen Erkrankungen ist größte Aufmerksamkeit zu schenken, um den Trikarbonsäurezyklus zu normalisieren und eine permanente Katecholaminausschüttung mit Blutdruckerhöhung, Leber-Glucose-Entspeicherung und Auslösung des Lungenödems zu verhindern.

20. Die exogene Ammoniakintoxikation beim Menschen

Eine exogene Ammoniakintoxikation kommt beim Menschen eigentlich nur durch Salmiakgesteinnahme in suicidalen Absicht vor. Bei einer jungen Frau, die maximal 100 ml Salmiakgeist getrunken hatte, fanden sich nur Ätzenspuren in Magen und Dünndarm bis hin zu den ersten zwanzig cm des Jejunum. Leberveränderungen oder Lungenödem konnten bei der Sektion nicht festgestellt werden. Eine forcierte operative Behandlung solcher Fälle zur Verhinderung von Ösophagusstenosen erscheint kontraindiziert. Die mengenmäßig unbekannte metabolische Ammoniakvergiftung führt leicht im Zusammenhang mit der operativen Belastung der Leber-entgiftungsfunktion zum Tod durch Lungenödem. Im übrigen kann die Stenose wohl im allgemeinen durch Steroidgabe und anschließende Bougiebehandlung verhindert werden. (Siehe Tab. CV).

21. Zur Frage forensischer Unterscheidungsmöglichkeiten der Herkunft einer Ammoniakintoxikation

Zur Frage der forensisch wichtigen Unterscheidung, ob eine metabolische Ammoniakintoxikation exogenen oder endogenen Ursprungs ist, ist zu sagen, daß die Beantwortung dieser Frage ganz dem kriminalistischen Spürsinn des Begutachters überlassen bleiben muß. Nach dem Tod läßt sich der Ammoniakwert im Blut und Gewebe nicht mehr verwerten, sodaß man sich also auf zufälligerweise vorher genommene Meßergebnisse stützen müßte. Wichtig bei der Beurteilung dieser theoretischen

Autoren	Fall Alter in Jahren, Geschlecht	Behandlung	Tod	Sequelae
ANDERSEN et al., 1970	23, ♀	explorati- ve Lapara- tomie, Ösophago- stomie	nein	keine
	49, ♀	wie vorher	ja, durch Lungen- ödem	-
	17, ♀	bis 75 mg Prednisolon je die, Bougie	nein	keine
	48, ♂	nur Obser- vation <u>Menge des eingenom- menen Ammoniaks</u>	nein	keine
MOESCHLIN 1964	16, ♀	unbekannt	nein, 3 Wochen Bronchitis	keine
OLBRYCHT 1916	28, ♀	maximal 100 ml Salmiak- geist	Sektionsbefund: kein Lungenödem, Ätzveränderung in Ma- gen, Duodenum und den ersten 20 cm des Jejunum	
OLBRYCHT 1962	8, ♀	wenige ml Salmiak- geist intra- und lumbal	Tod: innerhalb weniger Minuten mit Zyanose und Dyspnoe Sektion: lokal hämorrhagische Koagu- lationsnekrose	

Tab. CV. Übersicht der in der Literatur beschriebenen exogenen Ammoniakvergiftungen durch orale Einnahme von Salmiakgeist sowie durch einen Fall von intralumbaler Applikation.

Anzahl der Fälle	9	27	11
Stärke der Ammoniakgasvergiftung	leicht	mittel	schwer
Symptome	Schmerzen in Mund und Augen, Rötung und Inflammation im Mund, Schmerzen beim Schlucken	darüberhinaus Rasselgeräusche in der Lunge, Augen tränen, Heiserkeit, leichter Schock	darüberhinaus mittelschwerer Schock, schaumiges Sputum, generalisiertes Rasseln über der Brust
Todesfälle akut	-	3, innerhalb von 36 Stunden an Lungenödem	4, innerhalb von 48 Stunden an Lungenödem
später		3, nach 4-5 Tagen an Bronchopneumonie	3, nach 4 Tagen an Bronchopneumonie
Mortalität	0 %	22 %	63 %

Tab. CVI. Einteilung von Patienten mit akuter Ammoniakgasintoxikation nach ihren Symptomen nach den Ergebnissen von CAPLIN, 1941.

Frage wäre der Hinweis auf eventuelle Einstiche und Gewebsnekrosen. Gleichzeitig wäre wichtig zu wissen, ob die Grundkrankheit des Patienten nicht den Tod im Ammoniakintoxikationskoma verursacht haben kann. Bei intralumbaler Injektion von wenigen ml Ammoniak, die innerhalb weniger Minuten nach Zyanose zum Tod führt, zeigt sich eine lokale Koagulationsnekrose sowie eine Nekrose des Rückenmarks an lokal umschriebener Stelle. Man wird also zur Beurteilung dieser Frage auf Zeichen der bei äußerer Zuführung von konzentrierter Ammoniak-

lösung auftretenden Laugennekrosen achten müssen. Generell kann man sagen, daß es in praxi äußerst schwierig sein dürfte, die Frage im Einzelfall zu beantworten.

22. Klinik und Behandlung chemischer Ammoniakgasvergiftung

Den größten Teil der exogenen Ammoniakvergiftungen machen Unglücksfälle in der Industrie aus, wo Ammoniakgas aus Kühlanlagen frei wird. Gleichfalls bedient man sich des Ammoniaks beim Bearbeiten der Ernte. Auch beim Mischen gewisser Putzmittel können Ammoniakgase freigesetzt werden. Leider wurden bei allen bisher beschriebenen Fällen keine Ammoniakmeßwerte im Blut genommen, sodaß die Frage einer unmittelbaren metabolischen Ammoniakintoxikation offenbleiben muß. Jedenfalls kommt es wohl mit Sicherheit innerhalb weniger Tage durch die desquamierende Bronchitis und Bronchopneumonie zu einer metabolischen Ammoniakintoxikation mit Durchgangssyndrom. Die beschriebenen Fälle zeigen eindeutig, daß es im akuten Zustand zu Glottis-ödem und Lungenödem und nach 4-5 Tagen zu einer lebensbedrohlichen, obstruierenden Desquamationsbronchitis kommt, die eventuell nicht einmal mehr mit Hilfe eines Respirators beherrscht werden kann. Als Sequelae kommen Erblindung durch Kolliquationsverletzung des Auges, chronische Bronchitiden und Lungenemphysem vor. Bei 47 Ammoniakgasvergifteten ließ sich eine deutliche Einteilung in milde, mäßig und stark intoxikierte Patienten vornehmen; die Mortalität lag vor 30 Jahren bei 0, 22 respektive 63 %. (Siehe Tab. CVI).

Zeitpunkt nach der Ammoniakgas- vergiftung	Lebensbedro- hende Folge	Behandlung	
		speziell	allgemein Intensivpflege
Minuten bis Stunden	Glottisödem	Tracheotomie	Ankurbelung des Harnstoff- zyklus (Ar- ginin),
0-48 Stunden	Lungenödem	Respirator- beatmung	Redoxstabili- satoren (Vit. C)
4-5 Tage	Bronchialob- struktion durch Des- quamations- bronchitis	Respirator- beatmung	Antibiotica, Korticooste- roide, Digitalis, Elektrolyte

Tab. CVII. Klinische Bekämpfung der Ammoniakgas-
vergiftung.

Bei den Maßnahmen zur Senkung der Mortalität der akuten Ammoniakgasvergiftung steht an erster Stelle die Tracheotomie zur Verhinderung des Glottisödem, dann die Respiratorbehandlung zur Verhinderung des akuten Lungenödems und der am vierten und fünften Tag auftretenden Asphyxiegefahr durch Desquamationsbronchitis.

Siehe zu diesen Maßnahmen der Intensivpflege Tab.

CVII. Trotz Respiratorbehandlung trat bei zwei Schwerstvergifteten am fünften Tag der Tod ein.

Die Autopsie ergab Bronchopneumonie, eitrige, ödematöse Bronchialmukosa und Hautverbrennungen. Bei vier Patienten mit Ammoniakgasgesichtsverbrennung wurde eine Tracheotomie durchgeführt und mit Cortison behandelt.

Als Komplikation kam es nur bei einem 61-jährigen zu Bronchopneumonie. Eine Übersicht über die neueren Ammoniakgasvergiftungsfälle gibt Tab. CVIII.

Autoren	Anzahl Fälle chemischer Ammoniakgasvergiftung (Alter, Geschlecht)	Anzahl Todesfälle (% Mortalität)	Todesursache	Behandlung	Sequelae
	leicht	mittel	schwer		
Ammoniakgasentwicklung durch Mischen von Haushaltsputzmitteln					
FAIGEL 1964	1 (30,♀)	0			keine
DUNN et al., 1966	1 (60,♀)	0			keine
Ammoniakgasentwicklung durch Zerbrechen einer 5-Literflasche Salmiakgeist					
HEIFER 1970	1 (30,♂)	1 (100%)	Lungenödem		
Freiwerden von Ammoniakgas aus Kühlanlagen in der Industrie					
SLOT 1938	5	1 (25,♀)	1 (100%) Bronchialulceration		keine
CAPLIN 1941	9	2/	0 0 6 (22%) 3 Lungenödem, 3 Bronchopneumonie		keine keine keine
		11	7 (63%) 4 Lungenödem, 3 Bronchopneumonie		keine
MEYTHALER et al., 1957	2	0 0 1 (50,♂)	1 (100%) Glottisödem		keine keine

PILGERSTOR- FER 1963	1		0		erhöhte Transamina- sen ?
GAULTIER et al., 1964	2	4	0 4 (100%)	2 sofort Lungenödem, 2 Bronchial- obstruktion	keine T,R
LEVY et al., 1964		1 (28,♂)	0		keine T,R
CONSTANTIN et al., 1965		1 (25,♂)	0		keine T,R
SESTIERS et al., 1969		1 (26,♀)	0		Bronchiek- tasie T,R
Chemische Ammoniakgasesichtsverbrennung beim Bearbeiten der Ernte mit Ammoniakgas					
LEVY et al., 1964	3		0		Leseblind- heit (17,♂), atrophische Rhi- nitis (61,♂)

Tab. CVIII. Übersicht über die neueren Fälle von chemischer Ammoniakgasvergiftung.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der neueren Literatur zum Thema Ammoniak gesichtet und kritisch zusammenfassend interpretiert. Dies war nötig, da das komplexe metabolische Geschehen bei den verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten nur die punktuelle Erhellung von Einzelproblemen ermöglichte. Wichtige Versuche wurden ausführlicher besprochen, um die Beweisführung für die gezogenen Schlußfolgerungen so lückenlos wie möglich zu gestalten.

Es konnte gezeigt werden, daß ein direkter Zusammenhang zwischen Funktionspsychosen und metabolischer Ammoniakintoxikation besteht. Die Durchgangssyndrome bei cardio-pulmonalen Erkrankungen verschiedener Genese, Leberkrankheiten und Urämie beruhen auf metabolischer Ammoniakintoxikation. Aber auch bei Durchgangssyndromen anderer Herkunft wie Blutungsschock, Insulin- und Pentylenetetrazol-Koma kommt es zu einer starken metabolischen Ammoniakintoxikation.

Wichtige Konsequenz der dargelegten Ergebnisse wäre die routinemäßige Ammoniakbestimmung in Klinik und Praxis sowie die sehr erfolgversprechende metabolische Behandlung der metabolischen Ammoniakintoxikation.

Bei der Blutammoniakbestimmung ist den Ionenaustausch- und enzymatischen Methoden der Vorzug zu geben; doch auch mit den älteren Austreibungsmethoden lassen sich klinisch und wissenschaftlich relevante Ergebnisse erzielen. Immer sind bei der Interpretation der Blutammoniakwerte die Stoffwechselsituation und die pathophysiologische Grundproblematik des einzelnen Krankheitsfalles mit zu

berücksichtigen, da sie Aufschluß über eine Einschränkung der Leberentgiftungsfunktion für Ammoniak zu geben vermögen.

Kleine Arteriovenöse Differenz bei hohen Werten zeigt die Erschöpfung der Ammoniakentgiftung und die Füllung der Gewebedepots an. Eindeutige Ergebnisse liefern Ammoniakbelastungstests und Verlaufsbestimmungen, insbesondere nach metabolischer Behandlung der Ammoniakintoxikation.

Mit ihrer Hilfe vermag man auch mit den älteren Austreibungsmethoden und ohne arterielle Blutentnahme pathologische Blutammoniakwerte zu entschleiern, die sich im durch den großen methodischen Fehler bedingten diagnostisch unsicheren Normalwertsbereich "verstecken".

Die metabolische Behandlung der metabolischen Ammoniakintoxikation, wie sie insbesondere bei Lebererkrankungen und cardiopulmonalen Krankheiten vorliegt, erfolgt durch Stimulierung der Harnstoffsynthese durch Gabe von Harnstoffzyklusmetaboliten wie vorzugsweise Arginin und Ornithin sowie durch Redoxstabilisatoren wie L-Ascorbinsäure und reduziertes Glutathion. Wichtige begleitende Maßnahmen sind Proteinrestriktion, orale Neomycingabe, saure Darmdialyse und wenn nötig Intensivpflege. Allen pathophysiologischen Faktoren, die die Leberentgiftung hemmen könnten, ist größte Aufmerksamkeit zu schenken. Insbesondere ist darauf zu achten, daß Elektrolytbalance hergestellt wird, Herzstärkung erfolgt, eine Hypertonie behandelt wird und evt. Blut restituiert wird.

Auch über die pathophysiologische Giftwirkung des Ammoniaks ließ sich Klarheit erhalten. Sie beruht auf einer Hemmung des Trikarbonsäurezyklus durch Entzug seiner Metaboliten für die Harnstoffentgiftung zu Glutamin und die Behinderung durch die endergonische Harnstoffsynthese. Dies führt wiederum zu einem Mangel an

Energiespeichern wie ATP und Phosphokreatinin. Als Folge davon kommt es zu einer Behinderung der Katecholaminspeicherung mit Freisetzung in physiologisch wirksamer Form. Die Konsequenzen sind vor allen Dingen Funktionspsychosen (Durchgangssyndrome oder irreversible Enzephalopathie mit Neuronenzerfall), Blutdruckerhöhung, Blutzuckerschwankungen, evt. Auslösung von Krämpfen und Auslösung von Lungenödem. Letzteres konnte im Versuch mit β -Receptor-blockern behandelt werden.

Zu einer exogenen metabolischen Ammoniakintoxikation kommt es beim Menschen vorwiegend durch orale Salmiakgeisteinnahme in suicidalen Absicht. Da die eingenommene Menge in den meisten Fällen unbekannt ist, so ist eine operative Behandlung kontraindiziert, da sie durch zusätzliche Leberbelastung zum Lungenödem führen kann. Zur Behandlung der Ösophagusstenose reichen Cortison und Bougierung aus.

Die forensisch wichtige Frage nach der Herkunft metabolischer Ammoniakintoxikation läßt sich nicht mit Hilfe von Ammoniakbestimmung nach dem Tode beantworten, da dies keine verwertbare Aussage ergibt, weil Ammoniak sehr schnell aus Eiweiß freigesetzt wird. Der Gutachter muß sich im wesentlichen auf seinen kriminalistischen Spürsinn verlassen und kann dabei nur Kolliquationsnekrosen am Anfang des Ingestionstraktes bis hin zu den ersten 20 cm des Jejunum oder an Injektionsstellen mit berücksichtigen.

Bei der chemischen Ammoniakvergiftung durch Freiwerden von Ammoniakgas kommt es zu Augenverletzung, Glottis- und Lungenödem innerhalb von Minuten bis Stunden und zu Bronchialobstruktion durch Epitheldesquamation nach 4-5 Tagen. Die adäquate Behandlung besteht in Intensivpflege mit Tracheotomie und Respiratorbehandlung. Die Augen sind sofort minutenlang mit Wasser zu spülen.

Literaturverzeichnis

ACLAND J., STRONG R.
Plasma-Ammonium Levels in Congestive Cardiac Failure
Lancet, 1965, 435

ACLAND J., STRONG R.
Plasma-Ammonium Levels in Cardiac disorders
Lancet, 1966, 100

ALICHNIEWICZ A., MARTIN J., JOSS A., DZIEWALTOWSKA A.
Extracorporeal Liver Perfusion through the Portal Vein
Pol. Med. J. 2, 453, (1970)

ANDERSEN K., FALBE-HANSEN J.
Corrosio oesophagi
Ugeskrift for laeger, 132, 41, (1970)

Anonymus 1
Ammonia Fumes at Ice-cream Factory
Lancet 1938, 288

Anonymus 2
Accident at an Ice-cream Factory
Lancet 1938, 1145

Anonymus 3
Ammonium Thiocyanate Poisoning
Lancet 1938, 453

Anonymus 4
Ammonia and the Gas Mask
Lancet 1941, 346

Anonymus 5
Ammonia Metabolism and Schistosomiasis
New England J. Med. 271, 961, 1964

Anonymus 6

Ammonium Salts and Nitrogen Metabolism in Man
Nutrition Rev. 27, 225, (1969)

Anonymus 7

Impfung gegen Ammoniak
Selecta 9, 588, (1967)

BAERTL J., GILLESPIE D., WEBSTER L., GABUZDA G.
Relation of Arterial Ammonium Concentration to
Oxygen Saturation in Patients with Cirrhosis with
and without Cyanosis.
Gastroenterology 34, 1040 (1958)

BALAGURA S., PITTS R.
Excretion of Ammonia injected into Renal Artery
Am. J. Physiol. 203, 11, (1962)

BALLOT B., STEENDIJK C.
Ammonia Determination in a Trichloroacetic Acid
Blood Filtrate After Microdiffusion with the Aid
of the Rubanzonic Acid Reaction
Clin. Chim. Acta 12, 55, (1965)

BANSI R.
Einleitende Ausführungen zur Anatomie und Physiologie
der Nieren
Med. Klin. 23, 1011, (1957)

BERL S., TAKAGAKI G., CLARKE D., WAELSCH H.
Metabolic Compartments in Vivo. Ammonia and Glutamic
Acid Metabolism in Brain and Liver
J. Biol. Chem. 237, 2562, (1968)

BESSMAN A., EVANS J., WASHINGTON D.
The Blood Ammonia in Congestive Heart Failure
Am. Heart J. 50, 715, (1955)

BEST C., TAYLOR H., BURKE N.
Urine Formation
The Physiological Basis of Medical Practice
Williams and Wilkins Company, Baltimore 1966

BLOOM S., BUSS E.
Ammoniacal Silver Staining of Embryonic Chicken Cells
and Chromosomes
Poultry Sci. 48, 1114, (1969)

BOSSI M., CANTONO G., PALMINIELLO I.
Azione di una assonciazione di aminoacidi del
ciclo di Krebs-Henseleit sul tasso azotemico
nell'uomo
Minerva Medica 61, 1189, (1970)

BREMNER J., KEENEY D.
Steamdistillation Methods for Determination of
Ammonium, Nitrate and Nitrite
Anal. Chim. Acta 32, 485, (1965)

BRILLER S., GROMET-ELHANAN Z.
Effect of Ammonium Salts, Amines and Antibiotics
on Proton Uptake and Photophosphorylation in
Rhodospirillum Rubrum Chromatophores
Biochim. Biophys. Acta 205, 263, (1970)

BROWN G., COHEN P.
Comparative Biochemistry of Ureasyntesis. I. Methods
for the Quantitative Assay of Urea Cycle Enzymes in
Liver
J. Biol. Chem. 234, 1769, (1959)

BROWN G., BROWN W., COHEN P.
Comparative Biochemistry of Urea Synthesis.
II. Levels of Urea Cycle Enzymes in Metamorphosing
Rana Catesbeiana Tadpoles
J. Biol. Chem. 234, 1769, (1959)

CAPLIN M.
Ammonia-Gas Poisoning. Forty-Seven Cases in a
London Shelter
Lancet, 1941, 95

- CASTELL D.
The Ammonia Tolerance Test: An Index of Portal Hypertension
Gastroenterology 49, 539, (1965)
- CEDRANGOLO F.
Ornitina ed aspartico: catalizzatori dell'ureogenesi.
Recentissimo impiego in terapia epatoprotettiva.
La Riforma Medica 52, 1453, (1962)
- CHALUPA W., CLARK J., OPLIGER P., LAVKER R.
Ammonia Metabolism in Rumen Bacteria and Mucosa from Sheep Fed Soy
J. Nutrition 100, 161, (1970)
- CHALUPA W., CLARK J., OPLIGER P., LAVKER R.
Detoxication of Ammonia in Sheep Fed Soy Protein or Urea
J. Nutrition 100, 170, (1970)
- CHALUPA W., EVANS J., STILLIONS M.
Metabolic Aspects of Urea Utilization by Ruminant Animals
J. Nutrition 84, 77, (1964)
- CHALUPA W.
Problems in Feeding Urea to Ruminants
J. Animal Sci. 27, 207, (1968)
- CHOW K., POND W., WALKER E.
Blood Metabolites in the Hyperammonemic Pig
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 134, 122, (1969)
- CHIOSA L., NICULESCU V., BONCIOCAT C., STANCU C.
The Protective Action of N-Acetyl and N-Carbamyl Derivates of Glutamic and Aspartic Acids against Ammonia Intoxication
Biochem. Pharm. 14, 1635, (1965)
- CLIFFORD A., PRIOR R., VISEK W.
Depletion of reduced Pyridine Nucleotides in Liver and Blood with Ammonia
Am. J. Physiol. 217, 1269, (1969)

CONN H.
Ammonia Tolerance as an Index of Portal-Systemic
Collateral Circulation in Cirrhosis
Gastroenterology 41, 97, (1961)

CONSTANTIN B., EFTHYMIU M., FREJAVILLE J.
Intoxication accidentelle par l'ammoniaque
Bull. Med. Leg. Tox. 8, 377, (1965)

COON R., JONES R., JENKINS L., SIEGEL J.
Animal Inhalation Studies on Ammonia, Ethylene,
Glycol, Formaldehyde, Dimethylamine, and Ethanol
Toxicol. Pharm. 16, 646, (1970)

COUINAUD C.
Multiplicité des artères hépatiques. Mise en évidence
d'anastomoses distales.
La Presse Medicale 78, 1365, (1970)

CROOKSHANK H.
Effect of Ammonium Salts on the Production of
Ovine Urinary Calculi
J. Animal Sci. 30, 1002, (1970)

DENIS G.
Ammonia Content of Canine Lymph
Rev. Can. Biol. 27, 115, (1968)

MC DERMOTT W., ADAMS R.
Episodic Stupor associated with an Eek Fistula
in the Human with Particular Reference to the
Metabolism of Ammonia
J. Clin. Invest. 32, 2, (1953)

DÉROBERT L., PROTEAU J., CAROFF J.
Étude anatomique de quatre cas d'intoxication aiguë
par inhalation de gaz ammoniac
Ann. méd. lég. 44, 362, (1964)

DIEU J.
Adaptation of Logdon's Method for the Determination
of Urinary Ammonia in the N Methodology of the
Technicon Auto-Analyser
Clin. Chim. Acta 28, 209, (1970)

DUDA G., HANDLER P.
Kinetics of Ammonia Metabolism in Vivo
J. Biol. Chem. 232, 303, (1958)

DUNN S., OZERE R.
Ammoniac Inhalation Poisoning - Household Variety.
Can. Med. Ass. J. 94, 401, (1966)

DUTTON R., NICHOLAS W., FISHER C., RENZETTI A.
Blood Ammonia in Chronic Pulmonary Emphysema
New England J. Med. 261, 1369, (1959)

EICHLER M.
Psychological Changes Associated with Induced Hyperammon-
emia, Sci. 144, 886, (1964)

EISEMAN W., FOWLER W., WHITE P., CLARK G.
The Role of Ammonia in the Production of Hepatic
Coma
Surg. Forum 6, 369, (1955)

FAHEY J., PERRY R., MC COY P.
Blood Ammonia Elevation and Toxicity from Intra-
venous L-Amino Acid Administration to Dogs: the
Protective Role of L-Arginine
Am. J. Physiol. 192, 311, (1958)

FAIGEL H.
Hazards to Health. Mixtures of Household Cleaning
Agents
New England J. Med. 271, 618, (1964)

FAZEKAS J., TICKTIN H., EHRMANTRAUT W., ALMAN R.
Cerebral Metabolism in Hepatic Insufficiency
Am. J. Med. 21, 843, (1956)

FEKETE J., KERENYI N.
Postmortem Blood Sugar and Blood Urea Nitrogen
Determinations
Can. Med. Ass. J. 92, 970, (1965)

FENTON J.
The Estimation of Plasma Ammonia by Ion Exchange
Clin. Chim. Acta 7, 163, (1962)

FLORES G., ROSADO A., TORRES J., SOBERON G.
Liver Enzyme Activities in Ammonia Fixation by the Rat
Am. J. Physiol. 203, 43, (1962)

FORBES et al.
Am. J. Dis. Children 72, 649, (1946)
zitiert nach
KARR N. et al.
The Toxicity of Intravenous Ammonium Compounds
Am. J. Med. Sci. 218, 302, (1949)

FREEDLAND R., SODIKOFF G.
Effect of Diets and Hormones on two Urea Cycle
Enzymes
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 109, 394, (1961)

FREZZA M., DE SANDRA G., PERONA G.
Hepatic Glucoronyl-Transferase Activity in Congenital
and Acquired Liver Disease
Acta Hepatosplenologica 17, 165, (1970)

GABUZDA G.
Ammonium Metabolism and Hepatic Coma
Gastroenterology 53, 806, (1967)

GANGOLLI S., NICHOLSON T.
The Determination of Blood Ammonia
Clin. Chim. Acta 14, 585, (1966)

GAULTIER M., FOURNIER E., GERVAIS P., BODIN F.
A propos de trois cas d'intoxication aiguë
par l'ammoniac. Evolution clinique et biologique
des troubles respiratoires.
Ann. méd. lég. 44, 357, (1964)

GAY W., CRANE C., STONE W.
The Metabolism of Ammonia in Liver Disease: A
Comparison of Urinary Data Following Oral and
Intravenous Loading of 15-N-Ammonium Lactate
Clin. Sci. 37, 815, (1969)

GEROK W., PAUSCH J.
Vergleichende Untersuchungen über Methoden der
Ammoniakbestimmung im Blut
Z. ges. exp. Med. 148, 337, (1968)

GORSKI M., BIELAWSKI W., BARDZIK I.
Zachowane się krzywej amoniemicznej po obciążeniu
białkiem mleka u ludzi zdrowych i chorych
Pol. Arch. Med. 44, 115, (1970)

GOTH A.
Medical Pharmacology, Principles and Concepts
The C.V. Mosby Company, Saint Louis 1970

GRACE N., CASTELL D., WENNAR M.
A Comparison of the Oral Fructose and Ammonia
Tolerance Tests in Cirrhosis
Arch. Intern. Med. 124, 330, (1969)

GREENSTEIN J., WINITZ M., GULLINO P., BIRNBAUM S.,
OTTEY M.
Studies on the Metabolism of Amino Acids and Related
Compounds in Vivo. III. Prevention of Ammonia Toxicity
by Arginine and Related Compounds
Arch. Biochem. Biophys. 64, 242, (1956)

GROSSMAN M.
Hepatic Coma
Post. Grad. M. J. 34, 667, (1958)

GUERITAUD J., LABORIT H., WEBER B.
Quelques résultats en faveur d'un effet nicotinique
des sels d'ammonium
Agressologie 10, 455, (1969)

MC GUINNESS R.
Ammonia in the Eye
Brit. Med. J. 5643, 575, (1969)

GULLINO P., WINITZ M., BIR BAUM S., CORNFELD J.,
OTEY M., GREENSTEIN J.
Studies on the Metabolism of Amino Acids and Related
Compounds in Vivo. I. Toxicity of Essential Amino Acids,
Individually and in Mixtures, and the Protective Effect
of L-Arginine
Arch. Biochem. Biophys. 64, 319, (1956)

HARRIS D., SALTER J.
Report of a Component(s) in Blood that Accelerates
Urea Synthesis by Surviving Liver Slices from
Rats when L-Amino Acids are the Sources of
Urea Nitrogen
Arch. Biochem. Biophys. 113, 173, (1969)

HART E., BOHSTEDT., DEOBALD H., WEGNER M.
The Utilisation of simple Nitrogenous Compounds such
as Urea and Ammonium Bicarbonate by Growing Calves
J. Dairy Sci. 22, 785, (1939)

HĂULICĂ I., ABABEI L., TEODORESCU C., COSTAN C.,
ROȘCA V., MOISIU M., HALER C.
The Effects of Suppressing the Paradoxal Phase
of Sleep on the Metabolism of Cerebral Ammonia
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 27, 637, (1969)

HAWKES C., MACPHERSON A., PRYOR H., TOWNSEND A.
The Value of EEG Frequency Analysis in Hepatic
Encephalopathy
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 28, 151, (1970)

HEIFER U.
Kasuistischer Beitrag zur akuten, letalen, inhala-
torischen Ammoniakvergiftung
Lebensversicherungsmed. 3, 60, (1970)

HENDERICKX H., DEMEYER D.
Ammonia Production by Rumen Microbes in Vitro
Naturwiss. 54, 369, (1967)

HENDRIKS H.
Quantitative of Ammonia in Cattle Blood for
Routine Analysis
Clin. Chim. Acta 9, 589, (1964)

HERMANN G.
Beeinflussung der an der Ratte experimentell erzeugten
endogenen Hyperammoniaemie durch Aminosäuren
Arzneim.-Forsch. 20, 377, (1970)

HUDSON J.
Effect of Ammonium Chloride on Rubidium-Induced
Changes in Muscle Cell Bicarbonate
Am. J. Physiol. 217, 1105, (1969)

HUMOLLER F., BARAK A., HOLTHAUS J.
Distribution of Ammonia in Cells and Plasma
Clin. Chem. 10, 589, (1964)

IMLER P., FRICK A., BOCKEL R., PETER B., STAHL J.
Étude critique du dosage de l'ammoniémie par des
méthodes de dialyse automatique
Ann. Biol. Clin. 27, 519, (1969)

IWAHASHI N.
On Convulsion Caused by Ammonia
Kumamoto Med. J. 9, 97, (1956)

JOSEPH A., WIXOM R.
Ammonia Incorporation in Hydrogenomonas Eutropha
Biochim. Biophys. Acta 201, 295, (1970)

KARR N., HENDRICKS E.
The Toxicity of Intravenous Ammonium Compounds
Am. J. Med. Sci. 218, 302, (1949)

KATUNUMA N., OKADA M., NISHII Y.
Regulation of the Urea Cycle and TCA Cycle by
Ammonia
Advances Enzyme Reg. 4, 317, (1966)

KAYABALI I.
Résultats du traitement chirurgical des cirrhoses
du foie. A propos de 44 cas.
Lyon Chir. 66, 120, (1970)

KENNAN A., COHEN P.
Ammonia Detoxication in Liver from Humans
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 106, 170, (1961)

KLINE D., NANCE F.
Eck's Fistula Encephalopathy: Long Term Studies
in Primates and Germfree Dogs
Surg. Forum 20, 358, (1969)

KREBS H., HENSELEIT K.
Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper
Hoppe-Seyler Z. Physiol. Chem. 210, 33, (1932)

KRETOWICH V. et al.
Regulatory Functions of Ammonium in the Root
System of Plants (russisch)
Izvest. akad. nauk SSSR ser. biol. 5, 759, (1969)

LABBY D., HUTCHINSON J., STAHL J., BOCKEL R.,
IMLER M.
The Liver
The Reuben H. Donnelley Corporation, New York 1964

LANGE P., BLAZEJEWSKI D., GÖRES E., JUNG F.
Untersuchungen über die Beeinflussung der Ammonium-
toxizität durch Hemmstoffe der Carbanhydratase am
Ganztier
Acta biol. med. germ. 13, 369, (1964)

LANGENDORF H.
Ammoniak als Lebensmittelbestandteil und als
Metabolit
Zschr. Ernähr.-Wiss. 9, 301, (1969)

LAVERNHE J.
Alcalose métabolique, hypokaliémie et hyperammoniémie
au cours des comas cirrhotiques. Intérêt théra-
peutique du chlorure ... d'ammonium!
Presse Med. 77, 1546, (1969)

LECHI C., LECHI A., CASCIO L.
Impaired Ammonia Metabolism in Severe Hepatic
Disease
Clin. Chim. Acta 24, 181, (1968)

LEUTHARDT F.
Lehrbuch der Physiologischen Chemie
Walter De Gruyter & Co., Berlin 1963

LEVY D., DIVERTIC M., LITZOW T., HENDERSON J.
Ammonia Burns of the Face and Respiratory Tract
J.A.M.A. 190, 873, (1964)

LILLOV L., ZAHN D., IGNATOV G.
Der Einfluß einiger Kationen auf die Dehydrogenase-
aktivität von *Proteus vulgaris* OX 19
Zentralblatt Bakteriologie. 121, 471, (1967)

LOESCHKE H., SUGIOKA K.
Über die Natur der Ammoniumchlorid-Azidose
Schweiz. Med. Wschr. 33, 1030, (1963)

LORENTZ K.
Mechanismus und Spezifität der Indophenolreaktion
zur Ammoniakbestimmung. I. Mitteilung: pH-Abhängig-
keit, Kinetik, Inhibitoren, anorganische Verbindungen
Zschr. klin. Chem. klin. Biochem. 5, 291, (1967)

LOWE W.
Freezing as a Method of Preserving Blood Ammonia
Clin. Chem. 14, 1074, (1968)

MÄKINEN K., MÄKINEN P.
Selective Effect of Domiphen Bromide (Dodecyldimethyl
(2-Phenoxyethyl)-Ammonium Bromide) on some Hydrolytic
Enzymes
Biochim. Biophys. Acta 206, 143, (1970)

MANNING R.
Chemistry of Ammonia Intoxication
Arch. Biochem. Biophysics 110, 225, (1963)

MASELLI-CAMPAGNA G., SORACE R., BRIENZA A., PRETE F.
ILICETO N.
Ricerche sull'edema polmonare acuto da sali
d'ammonio. I) Studio dell'azione protettiva della
Butidrina. II) Studio dell'azione protettiva del
Propranololo.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sperimentale 45, 999, (1969)

MATZANDER U., SCHÖNDORF H.
Tierexperimentelle Untersuchungen über die
Bedeutung des portalen Durchströmungsanteiles für
die Entgiftung des Ammoniaks in der Leber
Bruns' Beitr. klin. Chir. 217, 262, (1969)

MERCHANT A., GOLDBERGER R., BARKER H.
The Preservation of Blood for Ammonia Analysis
J. Lab. & Clin. Med. 55, 790, (1960)

MEURET G., BECK K., KEUL J., GRUENAGEL H.
Zur Therapie des Leberkomas mit Metaboliten
des Harnstoffzyklus, Glutamat und α -Ketoglutarat
Dtsch. med. Wschr. 93, 1194, (1968)

MEYTHALER F., GROSS H.
Akute Ammoniakvergiftung
Med. Klin. 5, 165, (1957)

MIKHAYLOV V. et al.
The Effect of Low Concentrations of Ammonia
on Certain Biochemical and Physiological Indices
in Man. (russisch)
Gig. Truda Profess. Zaboiev. 13, 53, (1969)

MILLER G., RICE J.
Determination of the Concentration of Ammonia Nitrogen
in Plasma by Means of a Simple Ion Exchange Method
Am. J. Clin. Path. 39, 97, (1963)

MOESCHLIN S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964

MORRIS L., ABER G.
The Concentration of Ammonia in Arterial Plasma
of Patients with Chronic Bronchitis
Clin. Chim. Acta 12, 515, (1965)

MONDZAC A., EHRLICH G., SEEGMILLER J.
An Enzymatic Determination of Ammonia in Biological
Fluids
J. Lab. & Clin. Med. 66, 526, (1965)

MÜLLER-BEISSENHIRTZ W., KELLER H.
Ammoniak in der Expirationsluft
Klin. Wschr. 43, 74, (1965)

MÜLLER-BEISSENHIRTZ W., KELLER H.
Zur Bestimmung des Blutammoniaks
Klin. Wschr. 43, 43, (1965)

MÜTING D., HEINZE J., MOMPER M., SCHWARZ M.,
SCHMIDT F.
Zur Methodik und klinischen Bedeutung der Blutammoniak-
bestimmung
Dtsch. Med. Wschr. 95, 1390, (1970)

MÜTING D., BUHL H., ESCHRICH W., REIKOWSKI H., HEINZE J.
Zur enzymatischen Blutammoniakbestimmung bei Leberkran-
ken mit und ohne Coma hepaticum
Med. Welt 43, 2288, (1966)

NACHMANSOHN
Bull. Soc. Chim. Biol. 39, 1021, (1957)
zitiert nach
LEUTHARDT F.
Lehrbuch der Physiologischen Chemie
Walter De Gruyter & Co., Berlin 1963

NAJARIAN J., HARPER H.
A Clinical Study of the Effect of Arginine on
Blood Ammonia
Am. J. Med. 21, 832, (1956)

NATHAN D., RODKEY F.
A Colorimetric Procedure for the Determination
of Blood Ammonia
J. Lab. & Clin. Med. 49, 779, (1957)

NELSON R., SELIGSON D., WASHINGTON
Studies on Blood Ammonia in Normal and Shook
States
Surg. 34, 1, (1953)

NIEDERLAND T., GUCALOVA O.
Extrahepatálna extrakcia amoniaku u pacientov
s chronickou hepatálnou poruchou
Bratisl. Lek. Listy 53, 388, (1970)

NIZHEGORODOV V. et al.
The Effect of Prolonged, Combined Exposure to
Carbon Monoxide, Nitric Oxide and Ammonia on
the Supply and Demand of the Human Organism in
Relation to Vitamins A, B₁, B₂, B₆, PP and C.
(russisch)
Gig. Truda Profess. Zaboлев. 13, 43, (1969)

OLERYCHT J.
Ein Fall von Selbstvergiftung durch Ammoniak
Z. Med.-Beamt. 29, 704, (1916)

OLBRYCHT J.
Tödliche intralumbale Ammoniakintoxikation
Arch. Toxikol. 19, 355, (1962)

OLTJEN R.
Effects of Feeding Ruminants Non-Protein Nitrogen
as the Only Nitrogen Source
J. Animal Sci. 28, 673, (1969)

OLTJEN R., PUTNAM P.
Plasma Amino Acids and Nitrogen Retention by
Steers Fed Purified Diets Containing Urea or
Isolated Soy Protein
J. Nutrition 89, 385, (1966)

OLTJEN R., SLYTER L., KOZAK A., WILLIAMS E.
Evaluation of Urea, Biuret, Urea Phosphate and
Uric Acid as NPN Sources for Cattle
J. Nutrition 94, 193, (1968)

ORLOFF M., STEVENS C.
Preservation of Blood Ammonia by Rapid Freezing-
a Method for Delayed Determinations
Clin. Chem. 10, 991, (1964)

PARIS J., MERVEILLE P., MOLIMARD R.
L'alpha-cétoglutarate de L (+) ornithine dans
les encéphalopathies des hépatiques
Presse Med. 78, 1567, (1970)

PASTORE N.
Induction of a Stereoscopic Depth Effect
Sci. 144, 888, (1965)

PENG Y., HARPER A.
Amino Acid Balance and Food Intake: Effect of
Amino Acid Infusions on Plasma Acids
Am. J. Physiol. 217, 1441, (1969)

PEGHINI R.
Comportamento della pressione arteriosa e
dell'elettroencefalogramma in corso di shock-
terapia con cloruro d'ammonio secondo Bertolani
J. Psich. Neuropat. 96, 805, (1968)

PEREA V., NELSON R.
Blood Ammonia Levels in Primary and Metastatic Cancer
of the Liver
Clin. Chim. Acta 9, 13, (1964)

PILGERSTORFER W.
Toxische Hepatose bei Ammoniakvergiftung
Wien. Med. Wschr. 113, 521, (1963)

PITTS R.
The Renal Metabolism of Ammonia
Physiologist 9, 97, (1966)

PITTS et al.
J. Clin. Invest. 45, 86, (1966)
zitirt nach
PITTS R.
The Renal Metabolism of Ammonia
Physiologist 9, 97, (1958)

POPPER H.
Present Day Morphology of Cirrhosis
Gastroenterology 34, 661, (1958)

PORRO G., MAIOLO A., TAGLIABUE M., TERNO G.
Metabolismo cerebrale dei carboidrati e dell'ammonio
nell'insufficienza renale cronica
Minerva Nefrol. 16, 208, (1969)

PORRO G., MAIOLO A.
Cerebral Ammonia Metabolism in Uremia
Life Sci. 9, 43, (1970)

PRESTON R.
Comparative Blood Ammonia Procedures in Ruminants
J. Animal Sci. 29, 51, (1959)

PRICE J., SAWADA M., VOORHEES A.
Clinical Significance of Intraluminal pH in
Intestinal Ammonia Transport
Am. J. Surg. 119, 595, (1970)

PRYTZ BO, GROSSI C., ROUSSELOT I.
In Vitro Formation of Ammonia in Blood of
Dog and Man
Clin. Chem. 16, 277, (1970)

RABINOWITZ J., WOELLER F., FLORES J., KREBSBACH R.
Electric Discharge Reactions in Mixtures of
Phosphine, Methane, Ammonia and Water
Nature 224, 796, (1969)

RAO K., MODI V.
Effect of Ammonium Ions on the Growth of
Aspergillus nidulans
Experientia 26, 590, (1970)

REARDON J., FOREMAN J., SEARCY R.
New Reactants for the Colorimetric Determination
of Ammonia
Clin. Chim. Acta 14, 403, (1966)

REICHELT K., KVAMME E., TVEIT B.
The Enzymatic Determination of Ammonia in Blood
and Tissues
Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest. 16, 433, (1964)

REINELT D., SCHMIDT P., WEINHOLD D.
Beitrag zur Nosologie und Therapie der Hyperammonämie
bei Lebererkrankungen
Zschr. inn. Med. 24, 480, (1969)

RICHARDS P., METCALFE-GIBSON A., WARD E., WRONG O.,
HOUGHTON B.
Utilisation of Ammonia Nitrogen for Protein
Synthesis in Man, and the Effect of Protein Restriction
and Uraemia
Lancet 1967, 847

RICHTERLICH R., GOLDSTEIN L., DEARBORN E.
Ammonia Excretion of the Guinea Pig and Rabbit
Am. J. Physiol. 192, 392, (1958)

ROBERGE A., CHARBONNEAU R.
Metabolism of Ammonia. I. Biochemical Aspect of
Ammonia Intoxication
Rev. Can. Biol. 27, 321, (1968)

ROBERGE A., CHARBONNEAU R.
Le métabolisme de l'ammoniaque. II. Distribution de
l'ammoniaque (NH_4), de l'arginine, de la citrulline
et de l'urée au niveau de différents tissus provenant
de rats normaux intoxiqués par l'ammoniaque et
protégés par l'arginine.
Rev. Can. Biol. 28, 1, (1969)

ROBERGE A., CHARBONNEAU R.
Le métabolisme de l'ammoniaque. III. Effet in vitro
de l'arginine sur les enzymes du cycle de l'urée
lors de l'intoxication à l'ammoniaque
Rev. Can. Biol. 28, 111, (1969)

ROBERGE A., DORVAL G., CHARBONNEAU R.
Le métabolisme de l'ammoniaque. IV. Effet in
vivo d'injections prolongées de sulfate
d'ammonium et d'arginine sur l'activité spécifique
des enzymes du cycle de l'urée.
Rev. Can. Biol. 28, 119, (1969)

ROBERGE A., CHARBONNEAU R.
Protective Effects of Arginine Against Hepatic
Coma, Insulin shock and Epilepsy
Life Sci. 8, 369, (1969)

ROSADO A., FLORES G., MORA J., SOBERÓN G.
Distribution of an Ammonia Load in the Normal Rat
Am. J. Physiol. 203, 37, (1962)

RUDNITSKAIA E.
Ammonium Diurate Poisoning Due to Experimental
Inhalation and the Efficacy of Therapeutic Measures
(russisch)
Gig. Sanitar. 34, 94, (1969)

SALVATORE F., BOCCHINI V.
Prevention of Ammonia Toxicity by Amino-acids
Concerned in the Biosynthesis of Urea
Nature 4789, 705, (1961)

SARDESAI V., PROVIDO H.
A Fluorimetric Procedure for the Determination of
Ammonia in Blood
Microchem. J. 14, 550, (1969)

SCHELLING G., HATFIELD E.
Effect of Abomasally Infused Nitrogen Sources on
Nitrogen Retention of Growing Lambs
J. Nutrition 96, 319, (1968)

SCHENKER S., MC CANDLESS D., BROPHY E., LEWIS M.
Studies on the Intracerebral Toxicity of Ammonia
J. Clin. Invest. 46, 838, (1967)

SCHIMKE R.
Adaptive Characteristics of Urea Cycle Enzymes in the Rat
J. Biol. Chem. 237, 459, (1962)

SCHIMKE R.
Differential Effect of Fasting and Protein-free
Diet on Levels of Urea Cycle Enzymes in Rat Liver
J. Biol. Chem. 237, 1921, (1962)

SCHIMKE R.
Studies on Factors Affecting the Levels of Urea Cycle
Enzymes in Rat Liver
J. Biol. Chem. 238, 1012, (1963)

SCHNEIDER M.
Einführung in die Physiologie des Menschen
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964

SCOTT R., KAPLAN S., STILES W.
Observations on the Effect of Tetraethylammonium
Chloride on the Pulmonary Vascular Resistance in
Mitral Stenosis
Am. Heart J. 50, 720, (1955)

SELIGSON D., SELIGSON H.
A Microdiffusion Method for the Determination of
Nitrogen Liberated as Ammonia
J. Lab. & Clin. Chem. 38, 324, (1951)

SELIGSON D., HIRAHARA K.
The Measurement of Ammonia in Whole Blood,
Erythrocytes, and Plasma
J. Lab. & Clin. Med. 49, 962, (1957)

SELIVANOVA L.
Toxicological Assessment of Ammonium Perchlorate
as an Antithyroid Agent. (russisch)
Farmakol. Toksikol. 32, 331, (1969)

SELIVANOVA K. et al.
Toxicology of Ammonium Perchlorate with its
Repeated Action on the Organism (in tests on dogs)
(russisch)
Farmakol. Toksikol. 32, 480, (1969)

SELLERS et al.
Perm. Found. Med. Bull. 3, 171, (1945)
zitiert nach
KARR et al.
The Toxicity of intravenous Ammonium Compounds
Am. J. Med. Sci. 218, 302, (1949)

SELTZER W., MOUM S., GOLDHAFT T.
A Method for the Treatment of Animal Wastes to
Control Ammonia and other Odors
Poultry Sci. 48, 1912, (1969)

SESTIERS F., BERNIER J., CHARBONNEAU R.
Bronchopneumopathie d'origine toxique par inhalation
de vapeurs ammoniacales. A propos d'un cas.
Union Méd. Can. 98, 1903, (1969)

SHERLOCK S.
Diseases of the Liver and Biliary System
Charles C. Thomas, Springfield 1958

SHERLOCK S.
Pathogenesis and Management of Hepatic Coma
Am. J. Med. 24, 805, (1958)

SHERLOCK S., FOX R., NIAZI S., SCHEUER P.
Chronic Liver Disease and Primary Liver-Cell Cancer
with Hepatitis-Associated (Australia) Antigen in Serum
Lancet 1970, 1243

SLOT G.
Ammonia Gas Burns. An Account of Six Cases.
Lancet 1938, 1356

STAHL J.
Arterielle und venöse Blutammoniakstudien bei
Leberkrankheiten
Dtsch. Med.-J. 10, 325, (1959)

STONE W., PITTS R.

Pathways of Ammonium Metabolism in the Intact
Functioning Kidney of the Dog

J. Clin. Invest. 46, 1141, (1967)

STONE W., GAY W., CRANE C.

The Metabolism of Ammonia in Liver Disease: Urinary
Studies Following oral Doses of 15-N-Ammonium
Lactate

Clin. Sci. 37, 231, (1969)

SULLIVAN J., LINDER H., HOLDENER P., ORTMAYER L.

Blood Ammonia in Cerebral Dysfunction

Am. J. Med. 26, 893, (1961)

SUZUKI I., KWOK S.

Oxidation of Ammonia by Spheroplast of Nitrosomas
europaea

J. Bacteriol. 99, 897, (1969)

SUZUKI I., KWOK S.

Cell-Free Ammonia Oxidation by Nitrosomas Europaea
Extracts: Effects of Polyamines, Mg^{++} and Albumin

Biochem. Biophys. Res. Comm. 39, 950, (1970)

SZAM I., VASS A., WEIN I.

Hyperammonemia in Cor Pulmonale

Cardiol. 54, 321, (1969)

SZAM I., VASS A., WEIN I.

Effect of Clopamide and Hydrochlorothiazide on
Plasma-Ammonia

Lancet 1969, 602

TABACHNICK J., LABADIE J.

Studies on the Biochemistry of Epidermis. IV. The

Free Amino Acids, Ammonia, Urea, and Pyrrolidone
Carboxylic Acid Content of Conventional and Germ-Free
Albino Guinea Pig Epidermis

J. Invest. Derm. 54, 24, (1970)

THALER H., STURM W.
Zur Bestimmung von Ammoniak in Lebensmitteln.
III. Überprüfung von Verfahren der Isotherm-Diffusion.
Z. Anal. Chem. 250, 120, (1970)

TILLMAN A., SIDHU K.
Nitrogen Metabolism in Ruminants: Rate of Ruminal
Ammonia Production and Nitrogen Utilization by
Ruminants - A Review
J. Animal Sci. 28, 689, (1969)

TYTMAN B.
Próba prowokowanej hiperamonemii u chorych z
przewlekłym zespołem płucno-sercowym
Pol. Arch. Med. 44, 227, (1970)

UGARTE G., PINO M., VALENZUELA J., LORCA F.
Urea Cycle Enzymatic Abnormalities in Patients in
Endogenous Hepatic Coma
Gastroenterology 45, 183, (1963)

UGARTE G., VALLEGA T.
Influencia de la intoxicación amoniaca y
del daño hepático agudo sobre el ácido gama
aminobutírico cerebral en ratas
Arch. Biol. Med. Experiment. 5, 1, (1969)

VORMITTAG E., PAUMGARTNER G., PUKKANDL H., GRABNER G.
Zur Bestimmung des Blutammoniakspegels als
Routinemethode im klinischen Laboratorium
Wien. Zschr. inn. Med. 47, 503, (1966)

WAGNER H.
Diffusionsverfahren zur Bestimmung von Ammoniak
im Rahmen der postmortalen Urämiediagnose
Zschr. med. Lab.-Technik 9, 267, (1968)

WALSER M., BODENLOS L.
Urea Metabolism in Man
J. Clin. Invest. 38, 1617, (1959)

WARREN K.

The Differential Toxicity of Ammonium Salts
J. Clin. Invest. 37, 497, (1958)

WARREN K., REBOUÇAS G.

Blood Ammonia during Bleeding from Esophageal
Varices in Patients with Hepatosplenic Schistosomiasis
New England J. Med. 271, 921, (1964)

WARREN K., SCHENKER S.

Differential Effect of Fixed Acid and Carbon
Dioxide on Ammonia Toxicity
Am. J. Physiol. 203, 903, (1962)

WARTER J., SCHIRARDIN H., BAUER M.

Action de l'acide ascorbique sur l'ammoniémie
notamment chez des cirrhotiques.
Compt. Rend. Seances Soc. Filial. 160, 868, (1966)

WATANABE K., ISHIDA N., FUKUDA H.

Influence of Some Drugs Injurious to Gastric Mucosa
on Gastric Ammonia Formation
Chem. Pharm. Bull. 18, 255, (1970)

WEATHERBY J.

Chronic Toxicity of Ammoniak Fumes by Inhalation
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 81, 300, (1952)

WELLER H.

Die Verwendung der Berthelotschen Reaktion auf
Ammoniak in der klinischen Chemie. Teil I: Unter-
suchung der Reaktion und ihrer Empfindlichkeit.
Med. Lab. 15, 77, (1962)

WENZEL E., CHRIST G.

Untersuchungen über die Entstehung von Ammoniak
im Zitratplasma nach Rekalzifizierung
Thromb. Diathes. Hämorrhag. 22, 575, (1969)

WHITE L., PHEAR E., SUMMERSKILL W., SHERLOCK S.,
COLE M.
Ammonium Tolerance in Liver Disease: Observations
Based on Catheterization of the Hepatic Veins
J. Clin. Invest. 34, 158, (1955)

WIECK H.
Lehrbuch der Psychiatrie
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1967

WILSON J., SELDIN D.
Effect of Adrenalectomy on Production and Excretion
of Ammonia by the Kidneys
Am. J. Physiol. 188, 524, (1957)

WINITZ M. et al.
Metabolism of Amino Acids.
Arch. Biochem. Biophys. 64, 354, (1956)

WINITZ M., GULLINO P., GREENSTEIN J., BIRNBAUM S.
Studies on the Metabolism of Amino Acids and Related
Compounds in Vivo. II. Effect of Toxic Doses of
Essential Amino Acids on Blood Sugar, Liver Glycogen
and Muscle Glycogen Levels.
Arch. Biochem. Biophys. 64, 333, (1956)

WINITZ M., RUISSEAU J., OTEY M., BIRNBAUM S.,
GREENSTEIN J.
Studies on the Metabolism of Amino Acids and Related
Compounds in vivo. V. Effects of Combined Administration
of Nonprotective Compounds and Subprotective Levels
of L-Arginine.HCl on Ammonia Toxicity in Rats.
Arch. Biochem. Biophys. 64, 368, (1956)

ZAFFIRI O., ALESSI-VERNI A., CANALI E.
La rianimazione nelle intossicazioni da prodotti
industriali
Minerva Anaesthesiol. 34, 1117, (1968)

ZIEVE L.
Pathogenesis of Hepatic Coma
Arch. Intern. Med. 118, 211, (1966)

ZINTEL et al.
Surg. 14, 728, (1943)
zitiert nach
KARR et al.
The Toxicity of Intravenous Ammonium Compounds
Am. J. Med. Sci. 218, 302, (1949)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir,
Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. Emil Weinig
meinen Dank abzustatten. Herr Professor Dr. Dr. Weinig
hat durch seine souveräne Leitung als Direktor des
Instituts die wissenschaftliche Freiheit gegeben, die
zur Bearbeitung eines komplexen und nicht an enge
Fachbereichsgrenzen gebundenen Themas Voraussetzung
ist. Er hat die Arbeit darüber hinaus großzügig und
wohlwollend unterstützt und durch Ratschläge zur end-
gültigen Fertigstellung verholfen. Für seine große Mühe
bei der zeitraubenden Durchsicht und die freundliche
Übernahme des Korreferats danke ich ihm besonders.

Großen Dank schulde ich Frau Professor
Dr. med. Dr. phil. nat. Marika Geldmacher-von Mallinckrodt
für die Vergabe des Themas und die immer gezeigte und
bewiesene Bereitschaft, die anstehenden Probleme gründ-
lich durchzusprechen und zu lösen. Vielen Dank schulde
ich Frau Professor Dr. Dr. Geldmacher-v. Mallinckrodt
für die Übernahme des Referates.

Mein Dank gilt auch allen, die mich bei der Erstellung
der Dissertation technisch unterstützten, nämlich
der Universitätsbibliothek Erlangen für die engagierte
Ausführung der Literaturbestellungen,
meiner Schwester Medizinalassistentin Irene Berghofen
für Mithilfe bei der Beschaffung von Literatur,
Frau Dr. phil. Nelly Römer, Kulmbach, für Assistenz bei
der Übersetzung mehrerer italienischer Texte,
Herrn Dr. med. Janos Lukaszewicz, Stockholm, für Assistenz
bei der Übersetzung slawisch-sprachiger Texte
und nicht zuletzt meinem Vater Dr. rer. nat. Richard
Markthaler für die Anfertigung vieler, sauberer Photokopien.

Lebenslauf

Am 6. März 1943 wurde ich als Sohn des jetzigen Studiendirektors Dr. rer. nat. Richard Markthaler und seiner Ehefrau Ilse, geb. Seyfferth, zu Nürnberg geboren.

Seit meinem dritten Lebensjahr wohne ich in Kulmbach, wo ich auch die Volksschule und die Höhere Schule besuchte. Am 18. Juli 1962 bestand ich am Markgraf-Georg-Friedrich-Gymnasium Kulmbach die Reifeprüfung, die das große Lateinum beinhaltet.

Mein theoretisches Medizinstudium erfolgte ausschließlich an der Universität Erlangen. Am 11. Dezember 1969 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Während meiner Studienzeit in den klinischen Semestern hatte ich bereits in den Ferien eine Anzahl von Monaten als Assistenzarzt an dänischen chirurgischen Kliniken gearbeitet und mich in Schweden an den berühmten chirurgischen Kliniken von Wulff (Allgemeinchirurgie), Adams-Ray (Allgemeinchirurgie), Ieksell (Neurochirurgie), Gelin (Nierentransplantation) und Hagberg (Kinderchirurgie) für insgesamt 3 Monate studienhalber aufgehalten.

Sofort nach dem medizinischen Staatsexamen ging ich nach Schweden, wo man durch den dort herrschenden Ärztemangel bereits als junger Arzt außer einer eigenen Station am Nachmittag eigenverantwortlich eine umfangreiche Poliklinik zu betreuen hat. In meiner Zeit in Schweden absolvierte ich Tätigkeiten als Assistenzarzt in der Chirurgie, Inneren Medizin und Psychiatrie und war als Amtsarzt und praktischer Arzt sechs Monate für die ärztliche Versorgung einer Stadt mit 16 000 Einwohnern verantwortlich.

Da ich meine 1965 an der Universität Erlangen begonnenen philosophischen Studien wieder intensiver fortsetzen wollte, ging ich Anfang 1972 nach Deutschland zurück.

Am 10. Februar 1972 wurde mir die Bestallung als Arzt erteilt, wobei die Bestimmungen über die Medizinalassistentenzeit bereits am 8. Juni 1971 erfüllt waren.

Im Sommersemester 1972 und im Wintersemester 1972/3 studierte ich als ordentlicher Studierender an der Universität Erlangen Philosophie und Nordische Philologie und benutzte gleichzeitig die freie Zeit zur Bearbeitung des sich als sehr zeitraubend erweisenden hier vorgelegten Dissertationsthemas.

Seit dem 1. März 1973 bin ich am Nervenkrankenhaus Bayreuth als Assistenzarzt tätig und strebe die Ausbildung zum Facharzt für Psychiatrie an.

Meine hochverehrten klinischen Lehrer waren für Chirurgie, Gynäkologie und Obstetrik Dr. med. Dan Prytz, Nakskov, und Dr. med. Johannes Thygesen, Saksköbing, für Innere Medizin Dr. med. Henning Lindholm, Kristianstad, und für Psychiatrie Dr. med. Olof Markström, Jönköping.

